

令和元年6月21日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11330

研究課題名(和文) 難治性眼炎症性疾患におけるアマクリン細胞による神経-血管相互作用の役割

研究課題名(英文) Role of Neurovascular unit regulated by amacrine cells in refractory inflammatory eye diseases

研究代表者

臼井 嘉彦 (Usui, Yoshihiko)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：50408142

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：網膜アマクリン細胞と水平細胞が中層および深層の網膜内毛細血管の近傍に存在することから、アマクリン細胞および水平細胞が網膜内の中層および深層の毛細血管と相互作用し、血管の安定化に寄与する可能性があり、BRBの破綻が網膜内層に存在するアマクリン細胞や水平細胞の機能破綻のため網膜内層の毛細血管障害をきたし、結果としてinflammatory eye diseasesの浮腫および視機能の低下をきたしていると推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Neurovascular unitは網膜疾患病態解明でも治療の面でも重要であり、神経および血管障害をきたす眼炎症性疾患では、アマクリンニューロンが制御するNeurovascular unit全体を治療標的とし、網膜血管の破綻を救済するneurovascular protectionという新たなコンセプトで、難治性眼炎症性疾患以外の様々な網膜疾患(糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症、加齢黄斑変性症、未熟児網膜症など)の治療法も開発される可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Because retinal amacrine cells and horizontal cells are present in the vicinity of intraretinal capillaries in the intermediate and deep plexuses, the amacrine cells and horizontal cells interact with the capillaries in the intermediate and deep plexuses of the retina and may contribute to stabilization of the vasculature. BRB failure causes damage to capillaries in the inner plexus of the retina due to functional failure of amacrine cells and horizontal cells present in the inner plexus of the retina. These are speculated to result in edema and visual function deterioration in inflammatory eye diseases.

研究分野：眼科学

キーワード：ぶどう膜炎 Neurovascular unit

ptf1a-Cre マウスと、VEGF、VHL の flox マウスについては、既報の報告どおり (Usui Y, et al. J Clin Invest. 2015) VEGF では中層の毛細血管が疎になり、VHL では中層の毛細血管の密度が上昇していた。このように網膜中層毛細血管に形態異常がみられるマウスにおいても、血管透過性亢進はみられなかった。しかし、ptf1a-Cre; β -catenin^{f/f} では中層および深層の毛細血管で選択的な血管透過性の統計学的に優位な亢進がみられた (p=0.001996)。興味深いことに、表層の毛細血管においては、血管透過性亢進はみられなかった。過去には Barber AJ, et al. (Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005) らおよび Antonetti DA, et al (Diabetes, 1998) らが糖尿病網膜症のモデルマウスである Akita マウスにおいて、網膜内毛細血管の透過性亢進を報告しており、これらのマウスと同様の phenotype を示した。

アマクリン細胞および水平細胞が網膜内の中層および深層の毛細血管と相互作用し、血管の安定化に寄与する可能性があり、将来的には神経血管相互作用に着目した観点より難治性眼炎症性疾患による黄斑浮腫を治療することが新規治療法につながる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

- 1) Usui Y, Goto H. Granuloma-like formation in deeper retinal plexus in ocular sarcoidosis. Clin Ophthalmol. In press. (査読あり)
- 2) Sakai JI, **Usui Y**, Suzuki J, Kezuka T, Goto H. Clinical features of anterior uveitis caused by three different herpes viruses. Int Ophthalmol. In press. (査読あり)
- 3) Umazume K, Suzuki J, **Usui Y**, Maruyama K, Wakabayashi Y, Goto H. Absence of posterior vitreous detachment is a risk factor of severe bleb-related endophthalmitis. J Ophthalmol. 2019;1585830, 2019 (査読あり)
- 4) Murinello S, **Usui Y**, Sakimoto S, Kitano M, Aguilar E, H. Friedlander M, Schrick A, Wittgrove C, Wakabayashi Y, Dorrell MI, Westenskow PD, Friedlander M. miR-30a-5p inhibition promotes interaction of Fas⁺ endothelial cells and FasL⁺ microglia to decrease pathological neovascularization and promote physiological angiogenesis. Glia. 67: 332-344, 2019 (査読あり)
- 5) Narimatsu A, Hattori T, Koike N, Tajima K, Nakagawa H, Yamakawa N, **Usui Y**, Kumakura S, Matsumoto T, Goto H. Corneal lymphangiogenesis ameliorates corneal inflammation and edema in late stage of bacterial keratitis. Sci Rep. ;9(1):2984 (査読あり)
- 6) **Usui Y**, Mizusawa T, Goto H. Punctate retinal pigment epitheliopathy and choroidopathy after radiotherapy with chemotherapy. JAMA Ophthalmol. 136(8): e181754, 2018 (査読あり)
- 7) Umazume A, Kezuka T, **Usui Y**, Suzuki J, Goto H. Evaluation of efficacy of infliximab for retinal vasculitis and extraocular symptoms in Behcet's disease. Jpn J Ophthalmol. 2018 May;62(3):390-397 (査読あり)
- 8) Umazume A, Kezuka T, Matsuda R, **Usui Y**, Takahashi H, Yamakawa N, Yashiro T, Nishiyama C, Goto H. Role of PU.1 expression as an inflammatory marker in experimental autoimmune uveoretinitis. Ocul Immunol Inflamm. 26(6): 951-963, 2018 (査読あり)
- 9) Miura M, Makita S, Yasuno Y, Tsukahara R, **Usui Y**, Rao NA, Ikuno Y, Uematsu S, Agawa T, Iwasaki T, Goto H. Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomographic Documentation of Choroidal Melanin Loss in Chronic Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 58: 4467-76, 2017 (査読あり)
- 10) Shiota N, Nakayama H, Shiraishi S, **Usui Y**, Kimura K, Sanada T, Kennoki N, Okubo M, Goto H, Tokuyue K. Target volume dose and clinical outcome in radiotherapy for primary marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. Mol Clin Oncol. 2017 Jun;6(6):833-838. (査読あり)
- 11) Sakimoto S, Marchetti V, Edith E, Lee K, **Usui Y**, Murinello S, Bucher F, Trombley JK, Fallon R, Wagey R, Peters C, Schepke EL, Westenskow PD, Friedlander M. CD44 expression in endothelial colony forming cells regulates neurovascular trophic effect. JCI insight. 2: e89906, 2017. (査読あり)
- 12) Keir L, Firth R, Aponik L, Feitelberg D, Sakimoto S, Aguilar E, Welsh G, Richards A, **Usui Y**, Satchell S, Kuzmuk V, Goult J, Bull K, Sharma R, Bharti K, Westenskow PD, Michael I, Saleem M, Friedlander M. VEGF regulates local complement activity in the eye and kidney. J Clin Invest. 127(1): 199-214, 2017 (査読あり)
- 13) **Usui Y**, Tsubota K, Agawa T, Ueda S, Umazume K, Okunuki Y, Kezuka T, Yamakawa N, Goto H. Aqueous immune mediators in malignant uveal melanomas in comparison to benign pigmented intraocular tumors. Graefes Arch Clin Ophthalmol. 255: 393-399, 2017. (査読あり)
- 14) Wakabayashi, **Usui Y**, Tsubota K, Ueda S, Umazume K, Muramatsu D, et al. Persistent overproduction of intraocular vascular endothelial growth factor as a cause of late vitreous hemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. Retina. 37: 2317-2325, 2017. (査読あり)
- 15) Goto H, **Usui Y**, Umazume A, Uchida K, Eishi Y. Propionibacterium acnes as a possible pathogen of granuloma in patients with ocular sarcoidosis. Br J Ophthalmol. 101: 1510-1513, 2017. (査読あり)

- 16) Ueda S, Usui Y, Nagai T, Diaz-Aguilar D, Nagao T, Goto H. Immunophenotypic profiles for distinguishing orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from benign lymphoproliferative tumors. *Jpn J Ophthalmol*. 61: 354-360, 2017. (査読あり)
- 17) 臼井嘉彦 黄斑浮腫の病因 血液-網膜関門および Neurovascular unit の破綻の観点より *眼科* 59(4): 399-405, 2017 (査読なし)
- 18) 柳田千紘, 臼井嘉彦. 外来でよくみるぶどう膜炎の造影剤検査の結果. *眼科グラフィック* 6(4): 368-374, 2017 (査読なし)
- 19) 臼井嘉彦 眼科における薬物療法パーフェクトガイド サルコイドーシス MB OCULL (全日本病院出版会) 48: 73-77, 2017 (査読なし)
- 20) Usui Y, Rao NA, Takase H, Tsubota K, Umazume K, Aguilar D, et al. Comprehensive polymerase chain reaction assay for detection of pathogenic DNA in lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. *Sci Rep*. 6: 36621, 2016. (査読あり)

[学会発表](計 35 件)

- 1) Efficacy of infliximab and adalimumab for macular edema associated with uveitis. Keiko Fujii, Yoshihiko Usui, Chihiro Maehara, Kinya Tsubota, Akihiko Umazume, Takeshi Kezuka, Jun-ichi Sakai, Hiroshi Goto. ARVO Vancouver, 2019.4.28-5.2
- 2) Association Between Axial Length and Uveitis Marina Ogawa, Yoshihiko Usui, Kinya Tsubota, Junichi Sakai, Hiroshi Goto. ARVO Vancouver, 2019.4.28-5.2
- 3) Determining immune-related factors of intraocular diseases by artificial intelligence methods. ARVO Vancouver, 2019.4.28-5.2 Naoya Nezu, Yoshihiko Usui, Masaki Asakage, Hiriyuki Shimizu, Marina Ogawa, Naoyuki Yamakawa, Chihiro Maehara, Kinya Tsubota, Akitomo Narimatsu, Katsuhiko Maruyama, Akira Saito, Masahiko Kuroda, Hiroshi Goto. ARVO Vancouver, 2019.4.28-5.2
- 4) 非感染性ぶどう膜炎に対してアダリムマブによる治療を導入した 44 症例の検討 藤井敬子, 臼井嘉彦, 前原千紘, 坪田欣也, 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤浩 第 123 回日本眼科学会総会 2019.4.18-21. 東京
- 5) 遷延型 Vogt-小柳-原田病にみられる視野異常の OCT angiography による解析 坪田欣也, 臼井嘉彦, 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤浩 123 回日本眼科学会総会 2019.4.18-21. 東京
- 6) Usui Y, Ogawa M, Umazume K, Tsubota K, Goto H. Tissue and circulating plasmablasts in patients with IgG4 related ophthalmic disease. ISOO 2019 Los Angeles 3.22-36, 2019
- 7) Umazume K, Nemoto R, Usui Y, Goto H. Immune mediators in the vitreous in VPT. ISOO 2019 Los Angeles 3.22-36, 2019
- 8) 馬詰朗比古, 臼井嘉彦, 鈴木潤, 毛塚剛司, 後藤浩 サイトメガロウイルス網膜炎 3 1 例の臨床的検討. 第 72 回日本臨床眼科学会 2018.10.11-14 東京国際フォーラム
- 9) 小川麻里奈, 臼井嘉彦, 坪田欣也, 坂井潤一, 後藤浩 ぶどう膜炎と眼軸長の関係 第 72 回日本臨床眼科学会 2018.10.11-14 東京国際フォーラム
- 10) 野中政希, 臼井嘉彦, 坂井潤一, 後藤浩 長期間を経て同一眼に再燃をきたした単純型ヘルペスウイルスによる急性網膜壊死の 2 例 日本臨床眼科学会 2018.10.11-14 東京国際フォーラム
- 11) Murinello S, Usui Y, Sakimoto S, Kitano M, Aguilar E, Friedlander M. miR-30a-5p inhibition promotes tissue repair through modulation of endothelial and microglial function and cross talk following ischemic injury. ARVO Honolulu. 2018.4.29-5.3
- 12) Fujii K, Usui Y, Tsubota K, Umazume A, Mitsuhashi R, Kezuka T, Goto H. Changes in etiologies of uveitis in Japan. ARVO Honolulu. 2018.4.29-5.3
- 13) 臼井嘉彦, 栗原俊英, 崎元晋, 後藤浩, Martin Friedlander 黄斑部毛細血管拡張症における網膜マイクログリアの役割 第 5 6 回日本網膜硝子体学会 2017.12.1-3 東京
- 14) Matsushima R, Usui Y, Kezuka T, Tsubota K, Umazume A, Yamakawa N, Wakabayashi Y, Goto H. Analysis of IL-10 in intraocular fluids of patients with infectious uveitis. 14th Congress of the international ocular inflammation society (IOIS) 2017.10.18-21, Lausanne, Switzerland
- 15) Numata S, Usui Y, Umazume A, Kezuka T, Sakai J, Goto H Cytokine profiles in intraocular fluids of patients with acute retinal necrosis. 14th Congress of the international ocular inflammation society (IOIS) 2017.10.18-21, Lausanne, Switzerland
- 16) Tsubota K, Usui Y, Umazume A, Suzuki J, Kezuka T, Sakai J, Goto H. Regression of retinal neovascularization after infliximab therapy in Behcet disease. 14th Congress of the international ocular inflammation society (IOIS) 2017.10.18-21, Lausanne, Switzerland
- 17) Umazume A, Kezuka T, Usui Y, Suzuki J, Goto H. Efficacy of infliximab therapy evaluated by fluorescein angiography. 14th Congress of the international ocular inflammation

- society (IOIS) 2017.10.18-21, Lausanne, Switzerland
- 18) 臼井嘉彦 糖尿病性虹彩炎 第 23 回 日本糖尿病眼学会総会 2017.10.27-29 京王プラザ
 - 19) 臼井嘉彦 ぶどう膜炎治療のホット・トピックス ぶどう膜炎の硝子体手術
第 71 回日本臨床眼科学会 2017.10.12-15 東京国際フォーラム
 - 20) 馬詰朗比古 臼井嘉彦 毛塚剛司 後藤浩 手術加療を要した急性網膜壊死 90 例の臨床的
検討 第 71 回日本臨床眼科学会 2017.10.12-15 東京国際フォーラム
 - 21) 廣瀬尊郎, 臼井嘉彦, 坪田欣也, 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤浩 薬物療法のみ
で軽快した ARN 患者における乳頭周囲および乳頭内血管密度の検討 第 71 回日本臨床眼
科学会 2017.10.12-15 東京国際フォーラム
 - 22) 坪田欣也, 臼井嘉彦, 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤浩 OCT angiography を用
いた遷延型原田病での視神経乳頭部毛細血管の評価 2017.10.12-15 東京国際フォーラム
 - 23) 臼井嘉彦, 漆山大知, 山川直之, 須田瓦, 大西英里子, 宮本新吾, 服部正平, 秦健一郎,
後藤浩 網羅的細菌叢解析からみた原因不明片眼性肉芽腫性ぶどう膜炎の起炎菌検索の試
み 第 54 回日本眼感染症学会 2017.7.14-15 大阪
 - 24) 真島麻子, 臼井嘉彦, 村松大弐, 坂井潤一, 後藤浩 EB ウイルス関連網膜症にメトトレキ
セサート硝子体注射が奏功した 1 例 第 54 回日本眼感染症学会 2017.7.14-15 大阪
 - 25) 松島亮介, 臼井嘉彦, 馬詰朗比古, 坂井潤一, 後藤浩 ぶどう膜炎診断における血清可溶性
IL-2 受容体の意義 第 5 1 回日本眼炎症学会 2017.7.14-15 大阪
 - 26) 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 三橋良輔, 臼井嘉彦, 後藤浩 インフリキシマブ治療中に頭蓋内合
併症を生じた 2 症例 第 5 1 回日本眼炎症学会 2017.7.14-15 大阪
 - 27) 柳田千紘, 臼井嘉彦, 森地陽子, 毛塚剛司, 後藤浩 ベーチェット病による網膜ぶどう膜炎
に併発した後部強膜炎の 1 例 第 5 1 回日本眼炎症学会 2017.7.14-15 大阪
 - 28) 臼井嘉彦 疾患・難聴の予防と治療 基礎研究の最前線 RAS とぶどう膜炎 第 17 回日本
抗加齢医学会総会 2017.6.2-4 東京国際フォーラム
 - 29) Usui Y, Sugita S, Takase H, Ueda S, Umazume K, Kezuka T, Goto H. Detection of
herpesviridae and presence of multiple co-infections in lymphoproliferative
disorders of the ocular adnexa by comprehensive polymerase chain reaction assay. ARVO
Baltimore. 2017.5.7-5.11
 - 30) Matsushima R, Usui Y, Kezuka T, Tsubota K, Umazume A, Yamakawa N, Wakabayashi Y, Goto
H. Analysis of IL-10 in the intraocular fluids of patients with infectious uveitis.
ARVO Baltimore. 2017.5.7-5.11
 - 31) Murinello S, Usui Y, Sakimoto S, Kitano M, Aguilar E, Friedlander M. MiR-30a-5p
inhibition prevents neovascularization through CCL2 upregulation and microglia
activation in a model of ischemic retinopathy. ARVO Baltimore. 2017.5.7-5.11
 - 32) Miura M, Makita S, Yasuno Y, Tsukahara R, Usui Y, Rao NA, Ikuno Y, Uematsu S, Agawa
T, Iwasaki T, Goto H. Polarization sensitive optical coherence tomographic
documentation of choroidal melanin loss in chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease.
ARVO Baltimore. 2017.5.7-5.11
 - 33) 臼井嘉彦 イメージ検査からわかるぶどう膜炎の病態 OCT angiography を用いた
ぶどう膜炎の新しい解析 第 121 回日本眼科学会総会 東京国際フォーラム 2017.4.10
 - 34) 臼井嘉彦 基礎から極める網膜血管機能解析 網膜血管における制御機構
~ Neurovascular unit の観点より ~ 第 121 回日本眼科学会総会 東京国際フォーラム
2017.4.6
 - 35) 馬詰朗比古, 臼井嘉彦, 毛塚剛司, 後藤浩 急性網膜壊死 119 例の臨床的検討 第 121 回日
本眼科学会総会 東京国際フォーラム 2017.4.6

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。