

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11475

研究課題名(和文) リンパ管機能を応用した新規緑内障治療薬の探索

研究課題名(英文) The investigation for novel glaucoma treatment with using lymphatic drainage function

研究代表者

丸山 和一 (Maruyama, Kazuichi)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：10433244

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの我々の研究において、リンパ管形成にはマクロファージが強く関与することを明らかにしてきた。我々はマクロファージ機能が変化したマウスを用い、マクロファージの機能にリンパ管形成、眼圧下降に影響を与えるかを検討した。またシュレム管機能を直接活性化する薬剤を使用し、眼圧下降作用があるか検討した。その結果、マクロファージ機能の変化はリンパ管形成に重要であることが判明した。しかし、この変化がシュレム管に影響を与えるかどうかは判断が出来なかった。シュレム管機能を活性化する薬剤では眼圧下降作用を認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

眼の中の体液には前房水と硝子体がある。前房水は眼の圧を維持することに重要なものであるため、前房水の産生・排出に異常を来すと眼圧が上昇し、網膜神経節細胞が障害され、緑内障となる。緑内障は本邦において中途失明原因第一位であり、未だ根治治療はない。我々は前房水の排出に関与するシュレム管機能を活性化し、眼圧下降を試みた。我々は実際にシュレム管機能を活性化する薬剤で眼圧下降作用を確認出来たため、今後新規緑内障薬の候補の一つとして考えている。新規の薬剤が開発される事で、治療の選択肢が増えることは臨床的に大変意義がある。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that Schlemm's canal, which drains the anterior chamber fluid, which is a body fluid in the eye, has a function similar to that of lymphatic vessels. The purpose of this study was to clarify whether this lymphatic vessel function is regulated and it leads to a decrease in intraocular pressure. Our previous studies have shown that macrophages are strongly involved in lymphangiogenesis. We used mice with altered macrophage function to examine whether macrophage function affects lymphangiogenesis and ocular hypotension. As a result, it was revealed that changes in macrophage function are important for lymphangiogenesis. However, it was not possible to determine whether this change would affect Schlemm's canal.

研究分野：眼科

キーワード：緑内障 シュレム管 眼圧 マクロファージ

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会となった日本では、加齢に伴う眼疾患が増加している。現在、緑内障は中途失明の原因の第一位となり、潜在的な緑内障患者を含めるとわが国には400万人の患者がいることが推測されている。緑内障は40歳以上の約5%が罹患し、現在本邦において失明原因第一位の疾患である。緑内障は、視機能を司るRGCの障害に伴いRGCの菲薄化を生じ、その結果として視野障害を生じる視神経症である。RGCの障害の主な原因の一つは眼圧の上昇である。現状では唯一エビデンスのある眼圧下降治療により視野進行を遅らせることが緑内障治療の主流となっている。緑内障治療の中心となる方法は点眼薬や内服薬を用い、さらには手術加療を用いて眼圧を低下させることである。しかしながら、緑内障において眼圧の低下に加え眼球の血行動態もまた重要であり、眼球血流循環の障害が緑内障を進行させることが報告されている。眼圧下降のみの治療では、病状の進行を止めることが出来ない場合が多く、血流改善も含めた総合的な治療法が探索されている。つまり治療により眼圧下降が十分得られても視神経乳頭への血流が低下しており、その結果、視神経への酸素供給が減少して緑内障が進行する患者がいる。このため病態に即した新しい治療法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

緑内障は本邦において、中途失明原因第一の疾患であり、エビデンスのある唯一の治療法は眼圧上昇などによって起こる網膜神経節細胞 (retinal ganglion cell: RGC) の障害を抑制するために眼圧下降を行い、眼圧上昇によるRGCの細胞死を抑制する方法である。近年、シュレム管にリンパ管と類似した機能が備わっていることが報告された。このリンパ管機能を調整し眼圧下降に繋がるのかを本研究で明らかにする。また我々は網膜構造上の変化のみが出現する極早期緑内障の病態において、視神経部位の血流が有意に低下していることを証明した。リンパ管機能を促進する因子は血流も改善することが知られており、本研究では眼圧下降の新しいメカニズムの同定と眼循環改善を目指したトランスレーショナルリサーチを展開することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) リンパ管内皮特異的マーカーである podoplanin 中和抗体を使用した眼圧変動の観察について

上記と同様に眼圧を測定するが、薬剤投与方法が異なる。本研究において加藤幸成教授 (東北大学地域イノベーション分野) より podoplanin 中和抗体である PMab-1 (マウス)、PMab-2 (ラット) を供与して頂いている。これらの抗体を生後0日目よりマウスには100 μ g、ラットには1mgの腹腔内投与を行う。本方法はマウスの網膜血管発達抑制が可能である濃度であり、眼内にPMab-1が浸透していることを証明出来る濃度であるコントロールとしてはPMab-1に対してはラットIgG、ラットに対してはマウスIgGを投与する。新生児期の出生後7日目まで毎日抗体を投与して、マウス・ラットより眼球を摘出する。摘出した眼球をコンパウンドに組織を包埋し冷凍後、翌日にクライオスタットにて切片を作成する。切片は線維柱帯とシュレム管が判別できる部位とし、ヘマトキシリン・エオジン染色で構造の違いをコントロールと比較する。次に免疫染色を行う。Podoplaninの線維柱帯での発現を確認するために、本podoplanin抗体を使用する。またpodoplanin中和抗体を使用することリンパ管の形成にも関与するかどうか検討を行った。

(2) Tie2 活性化促進剤使用による眼圧変動・眼血流動態の観察

健常者の眼圧・眼球血流に対するシベリア人参抽出物・桂皮の有効性を検討する。洗い流し

期間を1ヶ月以上あげ、3回の内服と前後における眼圧や血圧、脈拍、LSFG検査を行う。主要エンドポイントは眼圧の低下であり、副次エンドポイントはレーザースペックルフローグラフィにより計測された眼球血流の増加である。症例登録を経て直ちにプロトコルを開始する。

4. 研究成果

これまでの我々の研究において、リンパ管形成にはマクロファージが強く関与することを明らかにしてきた。我々はマクロファージ機能が変化したマウスを用い、マクロファージの機能にリンパ管形成、眼圧下降に影響を与えるかを検討した。我々はさらに podoplanin 中和抗体を使用し、マウスにおけるリンパ管形成・血管形成について検討をおこなった。リンパ管は角膜において、podoplanin 中和抗体を使用することで抑制することが可能であった。しかし、リンパ管機能をもつシュレム管については podoplanin の発現を認めず、線維柱帯に podoplanin 陽性細胞は存在していた。またシュレム管機能を直接活性化する薬剤を使用し、眼圧下降作用があるか検討した。その結果、マクロファージ機能の変化はリンパ管形成に重要であることが判明した。しかし、この変化がシュレム管に影響を与えるかどうかは判断が出来なかった。

シュレム管機能を活性化する薬剤では眼圧下降作用を認められた。シュレム管内皮には血管・リンパ管と同様に Tie2 の発現が認められた。Tie2 を活性化することにより、血管透過性やリンパ管機能を亢進させることが報告されている。我々はこの Tie2 を活性化する薬剤を全身投与することで、人において眼圧を下降させることに成功した。また、眼組織の血流も改善することが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Herbort Carl P., Abu El Asrar Ahmed M., Takeuchi Masaru, Pavesio Carlos E., Couto Cristobal, Hedayatfar Alireza, Maruyama Kazuichi, Rao Xi, Silpa-archa Sukhum, Somkijrungrroj Thanapong	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Catching the therapeutic window of opportunity in early initial-onset Vogt-Koyanagi-Harada uveitis can cure the disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10792-018-0949-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yoshida Masaaki, Hariya Takehiro, Yokokura Shunji, Maruyama Kazuichi, Sato Kota, Sugita Sunao, Tomaru Yasuhiro, Shimizu Norio, Nakazawa Toru	4. 巻 24
2. 論文標題 Diagnosing superinfection keratitis with multiplex polymerase chain reaction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1004 ~ 1008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.06.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sato Kota, Saigusa Daisuke, Saito Ritsumi, Fujioka Amane, Nakagawa Yurika, Nishiguchi Koji M, Kokubun Taiki, Motoike Ikuko N., Maruyama Kazuichi, Omodaka Kazuko, Shiga Yukihiro, Uruno Akira, Koshiha Seizo, Yamamoto Masayuki, Nakazawa Toru	4. 巻 8
2. 論文標題 Metabolomic changes in the mouse retina after optic nerve injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30464-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hara Susumu, Tsujikawa Motokazu, Maruyama Kazuichi, Nishida Kohji	4. 巻 179
2. 論文標題 STAT3 signaling maintains homeostasis through a barrier function and cell survival in corneal endothelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Eye Research	6. 最初と最後の頁 132 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2018.11.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagami Futoshi, Hagiya Hideharu, Maruyama Kazuichi, Onishi Yuri	4. 巻 Oct 21
2. 論文標題 Neurosyphilis concurrently involving eye and ear	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMJ Case Reports	6. 最初と最後の頁 bcr ~ 2018-227185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bcr-2018-227185	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soma Takeshi, Koh Shizuka, Oie Yoshinori, Maruyama Kazuichi, Tsujikawa Motokazu, Kawasaki Satoshi, Maeda Naoyuki, Nishida Kohji	4. 巻 Volume 13
2. 論文標題 Clinical evaluation of a newly developed graft inserter (NS Endo-Inserter) for Descemet stripping automated endothelial keratoplasty	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 43 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OPHTH.S182628	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koh Shizuka, Maeda Naoyuki, Ogawa Mai, Asonuma Sanae, Takai Yoshihiro, Maruyama Kazuichi, Klyce Stephen D., Nishida Kohji	4. 巻 Dec 11
2. 論文標題 Fourier Analysis of Corneal Irregular Astigmatism Due to the Anterior Corneal Surface in Dry Eye	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ICL.0000000000000559	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraki Akihiko, Winegarner Andrew, Hashida Noriyasu, Nishi Okihiko, Nishi Yutaro, Maruyama Kazuichi, Nishida Kohji	4. 巻 11
2. 論文標題 Diagnostic evaluation of optical coherence tomography angiography and fundus autofluorescence in bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 32 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2018.04.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruyama Kazuichi, Maruyama Yuko, Sugita Sunao, Mori Kazuhiko, Yokoyama Yu, Sanuki-Kunimatsu Shiho, Nakagawa Hiroko, Kinoshita Shigeru, Mochizuki Manabu, Nakazawa Toru	4. 巻 17
2. 論文標題 Characteristics of cases needing advanced treatment for intractable Posner Schlossman syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-017-0438-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Masaaki, Yokokura Shunji, Kunikata Hiroshi, Takada Naoko, Maruyama Kazuichi, Toyokawa Masahiro, Kashio Kazushi, Kaku Mitsuo, Nakazawa Toru	4. 巻 open
2. 論文標題 Endophthalmitis associated with Purpureocillium lilacinum during infliximab treatment for surgically induced necrotizing scleritis, successfully treated with 27-gauge vitrectomy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10792-017-0532-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kokubun Taiki, Tsuda Satoru, Kunikata Hiroshi, Yasuda Masayuki, Himori Noriko, Kunimatsu-Sanuki Shiho, Maruyama Kazuichi, Nakazawa Toru	4. 巻 16
2. 論文標題 Characteristic Profiles of Inflammatory Cytokines in the Aqueous Humor of Glaucomatous Eyes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ocul Immunol Inflamm	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2017.1327605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kiyota Naoki, Shiga Yukihiro, Suzuki Shiori, Sato Marika, Takada Naoko, Maekawa Shigeto, Omodaka Kazuko, Maruyama Kazuichi, Kunikata Hiroshi, Nakazawa Toru	4. 巻 58
2. 論文標題 The Effect of Systemic Hyperoxia on Optic Nerve Head Blood Flow in Primary Open-Angle Glaucoma Patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 3181~3181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-21648	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hariya Takehiro, Maruyama Kazuichi, Sugita Sunao, Takahashi Masayo, Yokokura Shunji, Sato Kota, Tomaru Yasuhiro, Shimizu Norio, Nakazawa Toru	4. 巻 7
2. 論文標題 Multiplex polymerase chain reaction for pathogen detection in donor/recipient corneal transplant tissue and donor storage solution	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-017-06344-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maekawa Shigeto, Sato Kota, Fujita Kosuke, Daigaku Reiko, Tawarayama Hiroshi, Murayama Namie, Moritoh Satoru, Yabana Takeshi, Shiga Yukihiko, Omodaka Kazuko, Maruyama Kazuichi, Nishiguchi Koji M., Nakazawa Toru	4. 巻 7
2. 論文標題 The neuroprotective effect of hesperidin in NMDA-induced retinal injury acts by suppressing oxidative stress and excessive calpain activation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-06969-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 河本晋平、橋田徳康、丸山和一、西田幸二
2. 発表標題 治療経過の評価に前眼部光干渉断層計を併用したMALTリンパ腫の3例
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸山和一、橋田徳康、高静花、坂口裕和、前田直之、西田幸二
2. 発表標題 眼内レンズ挿入術後のレンズ沈着物に対するクラリスロマイシンの効果
3. 学会等名 第52回日本眼炎症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸山和一、満岡友祐、相馬剛至、崎元晋、大友孝昭、橋田徳康、坂口裕和、西田幸二
2. 発表標題 外科的治療が必要であった内眼炎におけるERG検査の有用性
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸山和一
2. 発表標題 充血を来す眼疾患の診断・治療 ぶどう膜炎と結膜炎(アレルギー性)
3. 学会等名 ベーチェット病友の会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸山和一
2. 発表標題 白内障
3. 学会等名 眼の愛護デー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuichi Maruyama
2. 発表標題 The CD4/CD8 ratio in vitreous fluid is of high diagnostic value in sarcoidosis
3. 学会等名 CUHK/OSaka U SYMPOSIUM IN OPHTHALMIC RESEARCH (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuichi Maruyama
2. 発表標題 Corneal lymphangiogenesis
3. 学会等名 Qingdao International Corneal Symposium (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田真彰、丸山和一、清田直樹、豊川真弘、萩原繁広、横村浩一、中澤徹
2. 発表標題 89.急性骨髄性白血病治療中に発症したFisarium Solaniによる内因性眼内炎の1例
3. 学会等名 第51回日本眼炎症学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 針谷威寛、丸山和一、横倉俊二、中澤徹
2. 発表標題 90.アレルギー性結膜炎に対する抗アレルギー点眼液のヒスタミン受容体発現に及ぼす影響
3. 学会等名 第51回日本眼炎症学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 丸山和一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療者	5. 総ページ数 5
3. 書名 日常診療にひそむ小児リウマチ性疾患 臨床症状からの小児リウマチ性疾患の診断へのアプローチ	

1. 著者名 丸山和一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 1
3. 書名 小児のぶどう膜炎への対応	

1. 著者名 丸山和一、橋田徳康、高静花、中澤徹、西田幸二	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本眼科学会雑誌	5. 総ページ数 6
3. 書名 内眼炎遷延症例に対する硝子体手術の有用性	

1. 著者名 丸山和一	4. 発行年 2017年
2. 出版社 全日本病院出版会	5. 総ページ数 144
3. 書名 OCULISTA 眼科における薬物パーフェクトガイド 続発緑内障の薬物療法について	

1. 著者名 丸山和一	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メディカル葵出版	5. 総ページ数 274
3. 書名 救急疾患ごとの基本的な対処法 6, ぶどう膜炎 サルコイドーシス患者に急に生じる眼症状にはどのようなものがありますか	

1. 著者名 丸山和一	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 95
3. 書名 やっておくべきぶどう膜炎の検査と読み方	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----