

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18591945  
 研究課題名 (和文) 緑内障の病因に関する細胞生物学的研究—ステロイド緑内障からのアプローチ—  
 研究課題名 (英文) Cellular biological study on the pathogenesis of glaucoma -approach from steroid glaucoma—  
 研究代表者  
 久保田 敏昭 (KUBOTA TOSHIAKI)  
 産業医科大学・医学部・准教授  
 研究者番号：30205140

## 研究成果の概要：

緑内障は網膜神経節細胞がアポトーシスで減少し、最終的には失明する疾患で、日本の中途失明原因では第1位である。緑内障は原発性と続発性に分類される。ステロイドの点眼あるいは全身投与により反応性に眼圧が上昇し、続発緑内障が発症することがある。これをステロイド緑内障という。ステロイドによる眼圧上昇について臨床疫学的研究および組織学的研究を行い、ステロイド緑内障の発症メカニズムについて多くの問題点を明らかにした。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,500,000	0	1,500,000
2007年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	600,000	4,100,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：緑内障

## 1. 研究開始当初の背景

原発開放隅角緑内障の原因遺伝子のひとつにミオシリン遺伝子の変異が報告されて、ミオシリンが緑内障の発症に関係していることが推測されている。しかしどのようにミオシリンが作用して緑内障が発症するかは不明である。ステロイドの点眼あるいは全身投与により反応性に眼圧が上昇し、続発緑内障が発症することがある。これをステロイド緑内障という。ステロイドを線維柱帯細胞に作用させるとミオシリン蛋白が増加することが知られており、ステロイド緑内障の原因解明は原

発開放隅角緑内障の原因解明に大きく役立つことが考えられる。近年、硝子体手術の手術数が増加しているが、硝子体を可視化させるため、あるいは黄斑浮腫や網膜下新生血管の治療のためにステロイドの抗炎症作用、抗血管新生作用を期待して、トリアムシノロンを使用する例が増えている。トリアムシノロンは糖尿病黄斑浮腫や網膜静脈閉塞症、白内障手術後の黄斑浮腫あるいは加齢黄斑変性症の治療のためにテノン嚢内注射も行われる。このように現在、ステロイドは眼科領域で急速に使用頻度が増加している。今後、ステロイ

ド緑内障の発症が問題になる可能性が大きく、現在でもトリアムシノロン使用後に眼圧降下薬治療で眼圧のコントロールが不能になった報告が散見される。しかしステロイド緑内障の病因はまだ明らかではない。

## 2. 研究の目的

ステロイドを長期に使用した慢性期の緑内障の組織学的報告では、細胞外マトリックスが線維柱帯組織に沈着することが報告されているが、ステロイド使用後、眼圧が上昇した初期あるいは急性期の組織学的報告はなく、いかなるメカニズムで眼圧が上昇するのか不明である。本研究ではステロイドによる眼圧上昇について臨床疫学的研究および組織学的研究を行い、ステロイド緑内障の発症メカニズムを明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) ステロイド反応性に眼圧上昇を来たす患者の眼圧上昇の程度、時期、年齢、屈折、眼圧上昇率などについて点眼と内服の違いを含めて統計的な研究を行う。

(2) ステロイドを併用した硝子体手術と併用しない硝子体手術における眼圧上昇の違いについて多施設前向きケースコントロールスタディを行う。

(3) 慢性期ステロイド緑内障の線維柱帯組織を組織学的、免疫学的に検索する。

(4) トリアムシノロンを使用して硝子体手術を行った後にステロイド緑内障を発症した例の線維柱帯切除術で得られた組織標本について形態学的に検索する。

## 4. 研究成果

(1) ステロイドレスポンダーは近視が多く、点眼では点眼側のみが、内服では両眼の眼圧が上昇する。多くは投与から5ヶ月以内に眼圧が上昇するが、2年以上の経過で眼圧が上昇した例もあった。

(2) 長期滞留型のステロイドであるトリアムシノロンアセトニドを使用した硝子体手術の効果と合併症について、多施設前向きケースコントロールスタディを医師主導で行った。トリアムシノロンを使用した群で、術後3ヶ月での眼圧上昇は有意ではなかったが、緑内障点眼薬は有意に多く使用されていた。1年後の成績でもトリアムシノロンを使用した群と使用しなかった群で、眼圧、緑内障手術に有意な差はなかった。

(3) トリアムシノロンを注入した後に眼圧が上昇した結果、緑内障手術を施行した線維柱帯組織では、トリアムシノロン注入後4ヶ月では細胞外マトリックスの増加と傍シュレム管結合組織のプラークの増加が認めら

れ、注入後6ヶ月では慢性期ステロイド緑内障でみられるものと同じ指紋様の細胞外マトリックスの沈着を認めた。このことにより急性期のステロイド緑内障の組織学的な変化を明らかにした。

(4) ステロイド緑内障の線維柱帯の免疫染色を行い、ヘパラン硫酸、ファイブロネクチン、IV型コラーゲンが線維柱帯に増加していた。ミオシリンは増加していなかった。ステロイド緑内障での細胞外マトリックスの増加は原発開放隅角緑内障とはタイプが異なることが明らかになった。

(5) 緑内障では眼圧測定が最も重要な検査であるが、その測定誤差について、角膜の影響が存在すること、および測定眼による誤差も存在することを明らかにした。

(6) 血管新生緑内障のあたらしい治療である抗VEGF抗体(ベバシズマブ)硝子体内注入を行い、この治療法が新生血管の退縮に有効であり、手術のアジュバントとしても使用できることを示した。臨床的にはベバシズマブを硝子体内に注入すると、前眼部新生血管は観察されなくなるが、線維柱帯切除術で得られた標本を血管内皮細胞のマーカーである抗CD34モノクローナル抗体を使用した免疫染色を行うと、陽性に染まる血管内皮細胞を多数認めた。電子顕微鏡で観察すると、新生血管内皮細胞の特徴である窓構造は見られなかった。組織学的には血管内皮細胞は消失しないが、窓構造の消失がベバシズマブの臨床効果と関係があることがわかった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計12件)

① Miyamoto N., Izumi H., Miyamoto R., Kubota T., Tawara A., Sasaguri Y., Kohno K.

Nipradilol and timolol induce forkhead transcription factor Foxo3a and peroxiredoxin 2 expression and protect trabecular meshwork cells from oxidative stress.

Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2009 in press, 査読あり

② Kubota T., Aoki R., Harada Y., Tou N., Kohno Y., Tawara A., Satoh H., Shimajiri S. Trabecular meshwork in neovascular glaucoma eyes after the intravitreal injection of bevacizumab. British Journal of Ophthalmology,

93: 557-558, 2009, 査読あり

③ Kubota T., Aoki R., Harada Y., Tou N., Tawara A.

Intravitreal injection of bevacizumab in the treatment of neovascular glaucoma. Japanese Journal of Ophthalmology, 52: 410-412, 2008, 査読あり

④ Kubota T., Nagata T., Tawara A., Okada H., Ishibashi S., Yamashita M., Harada Y., Yanase M.

Influence of IOP measurement through the wrong eyepiece of the slit lamp on Goldmann applanation tonometry. European Journal of Ophthalmology 18: 910-914, 2008, 査読あり

⑤ Yamakiri K., Sakamoto T., Noda Y., Nakahara M., Ogino N., Kubota T., Yokoyama M., Furukawa M., Ishibashi T. One-year results of a multicenter controlled clinical trial of Triamcinolone in pars plana vitrectomy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 246: 959-966, 2008, 査読有り

⑥ 小島亜有子、久保田敏昭、森田啓文、田原昭彦、ステロイドレスポンダーの臨床的特徴、臨床眼科 62: 1519-1522, 2008, 査読有

⑦ Harada Y., Hirose H., Kubota T., Tawara A.

The influence of central corneal thickness and corneal curvature radius on the intraocular pressure as measured by different tonometers; Non-contact and Goldmann applanation tonometers. Journal of Glaucoma 17: 619-625, 2008, 査読有り

⑧ Tawara A., Tou N., Kubota T., Harada Y., Yokota K. Immunohistochemical evaluation of the extracellular matrix in trabecular meshwork in steroid-induced glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 246: 1021-1028, 2008, 査読有り

⑨ Nagata T., Ueno S., Morita H., Kubota T., Toyohira Y., Tsutsui M., Tawara A., Yanagihara N. Direct inhibition of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function by antiglaucomatous  $\beta$ -antagonists. Journal of Pharmacological Sciences 106: 423-434, 2008, 査読有り

⑩ Yamakiri K., Sakamoto T., Noda Y., Nakahara M., Ogino N., Kubota T., Yokoyama M., Furukawa M., Sonoda Y., Yamada T., Doi N., Enaida H., Hata Y., Ishibashi T. Reduced incidence of intraoperative complications in a multicenter controlled clinical trial of Triamcinolone in vitrectomy. Ophthalmology 114: 289-296, 2007, 査読有り

⑪ Ishibashi S., Hirose N., Tawara A., Kubota T. Effect of Latanoprost on the diurnal variations in the intraocular and ocular perfusion pressure in normal tension glaucoma. Journal of Glaucoma 15: 354-357, 2006, 査読有り

⑫ Kubota T., Okabe H., Hisatomi T., Yamakiri K., Sakamoto T., Tawara A.

Ultrastructure of the trabecular meshwork in secondary glaucoma eyes after intravitreal triamcinolone acetonide. Journal of Glaucoma 15: 117-119, 2006, 査読有り

[学会発表] (計 11 件)

① Kubota T.

Glaucoma Luncheon Seminar: Ocular hypertension induced by corticosteroid – clinical and histological studies.

The first Joint Meeting of Korea-China-Japan Ophthalmologists, November 1-2, 2008, Seoul

② Kubota T.

Vascular endothelial cells are still present in trabecular meshwork of neovascular glaucoma eyes after intravitreal injection of bevacizumab.

The first Joint Meeting of Korea-China-Japan

Ophthalmologists, November 1-2, 2008, Seoul

③ T. Kubota, R. Aoki, Y. Harada, N. Tou, Y. Kohno, A. Tawara, H. Satoh, S. Shimajiri  
Trabecular meshwork in neovascular glaucoma eyes after the intravitreal injection of bevacizumab. World Ophthalmology Congress 2008, June 28 – July 2, Hong Kong

④ 久保田敏昭、青木瑠美、原田行規、藤紀彦、向野由賀利、田原昭彦、佐藤齊、島尻正平. 血管新生緑内障に対するベバシズマブ硝子体内注入の組織学的検索、第 112 回日本眼科学会総会、平成 20 年 4 月 17 日～20 日、横浜市

⑤ 久保田敏昭、シンポジウム；ステロイド治療のアップデート 新しい投与方法と副作用

ステロイド薬による眼圧上昇、第 61 回日本臨床眼科学会、平成 19 年 10 月 11 日～14 日、京都市

⑥ Kubota T. Clinical and histological study of ocular hypertension induced by corticosteroid. Symposium III: Secondary glaucoma The 2<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Glaucoma Summer Camp, August 2-3, 2007, Awajishima

⑦ Kubota T., Nagata T., Tawara A., Okada H., Ishibashi S., Yamashita M., Harada Y., Yanase M. Influence of uncorrected eyepiece measuring on the intraocular pressure reading using goldmann applanation tonometer. Joint Congress of SOE/AAO 2007, 9-12 June, 2007, Vienna, Austria

⑧ 久保田敏昭、基調講演：先天異常－緑内障の観点から、第 77 回九州眼科学会、平成 19 年 5 月 11 日～13 日、宮崎市

⑨ 山切啓太、坂本泰二（鹿児島大）、荻野誠周、古川真理子、熊谷和之（上飯田第一病院眼科）、横山光伸（木村眼科内科病院）、久保田敏昭（産業医大）、中原正彰（宮田眼科病

院）トリアムシロン併用硝子体手術 1 年後の眼圧と合併症：多施設無作為前向き調査結果、第 30 回日本眼科手術学会、平成 19 年 1 月 26 日～28 日、京都市

⑩ Harada Y., Hirose N., Kubota T., Tawara A. The influence of central corneal thickness and corneal curvature on intraocular pressure measured by different tonometers; non-contact and Goldmann applanation tonometers. 2006 ARVO, April 30- May 4, 2006, Fort Lauderdale, U.S.A.

⑪ 久保田敏昭、房水流出路の形態変化と緑内障の発症 –ステロイド緑内障からのアプローチ-、シンポジウム 2：緑内障の病態解明と治療の展望、第 110 回日本眼科学会総会、平成 18 年 4 月 13 日～16 日、大阪市

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

久保田 敏昭(KUBOTA TOSHIAKI)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号 30205140

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし