

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16925

研究課題名(和文) 網膜血管の4層網の再構築と単一血球動態に基づく網膜無灌流の機序解明

研究課題名(英文) Reconstruction of the four-layered retinal vasculature and elucidation of the mechanism of retinal nonperfusion based on blood cell hemodynamics

研究代表者

村岡 勇貴 (Muraoka, Yuki)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：00739089

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト網膜の外層には視細胞、内層には双極細胞、網膜神経節細胞といった神経細胞が存在する。網膜血管は網膜内層に存在し、内層の神経細胞を栄養することで機能的に関連している。網膜血管は、組織学的には立体的に3-4層に連なるとされているが、従来の蛍光眼底造影では、その低い解像度の問題から立体的な構築はわかってこなかった。

本研究では、縦分解能が3 $\mu$ mの光干渉断層計血管造影、補償光学レーザー検眼鏡を用いて、これらの血管を立体的に分離することに成功した。従来の方法ではわからなかった、網膜血管の微小循環単位が明らかとなり、網膜血管の生理、また網膜無灌流などの病態解明に有用な所見が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

網膜循環に関する代表的な疾患として、糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症がある。また、これら疾患に共通する重要な病態として、網膜無灌流がある。この病態は、一度生じると不可逆かつ高度な視機能障害を引き起こすので、この病態の形成メカニズムの解明が必須である。本研究では、高解像度の新しいイメージング手法を用いて、非常に細かいレベルで網膜血管構造を解像することができ、網膜微小循環に関する新しい生理、また今までわからなかった病態の解明にとって有用な知見を得た。

研究成果の概要(英文)：In human retina, photoreceptors exist in the retinal outer layer, and are fed by choroidal circulation behind the retinal outer layer. In contrast, the bipolar- and retinal ganglion cells locate in the retinal inner layer, and are fed by the retinal circulation in the retinal inner layer. Histologically, the retinal vasculature has three dimensional vascular plexuses of 3-4 layers. Until now, clinicians had evaluated the retinal vasculature changes mainly using fluorescein angiography (FA). However, the FA, can not reveal each vascular plexus due to the low resolution. In this study, we succeeded in imaging the each vascular plexus using high resolution optical coherence tomography angiography and adaptive optics scanning light ophthalmoscope with the axial and traverse resolution of 3  $\mu$ m, and could differentiate the four layers of the retinal vascular network in living human retina and appreciate the well-regulated retinal microcirculation in each plexus.

研究分野：眼科学

キーワード：網膜循環 網膜無灌流

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

ヒト網膜には、外層に視細胞 (一次ニューロン)が、内層に双極細胞 (二次ニューロン)、網膜神経節細胞 (3次ニューロン)が存在する。

一方、網膜血管は網膜の内層のみに存在し、双極細胞、神経節細胞を栄養することで、これら神経細胞と機能的に関連している。網膜血管は、組織学的には立体的に3-4層に連なるとされているが、従来の代表的な網膜循環の評価方法である蛍光眼底造影では、その低い解像度の問題から立体的な構築はわかってこなかった。

網膜循環に関する代表的な疾患として、糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症がある。また、これら疾患に共通する重要な病態として、網膜無灌流がある。この病態は、一度生じると不可逆かつ高度な視機能障害を引き起こすので、この病態の形成メカニズムの解明が必須である。

## 2. 研究の目的

従来の蛍光眼底造影ではわからなかった、網膜血管の微小循環単位を明らかにし、また、網膜循環疾患における難治病態である網膜無灌流の病態を解明すること。

## 3. 研究の方法

縦分解能が $3\mu\text{m}$ の光干渉断層計血管造影 optical coherence tomography angiography (OCTA)、補償光学レーザー検眼鏡 adaptive optics scanning light microscopy (AOSLO)を用いて、立体的に連なる網膜の4層の血管網を単層に分離する segmentation のアルゴリズムを作成した。

AOSLOでは、さらに offset pinhole の系を開発しそれを用いることで、網膜表層に存在する網膜神経線維からの散乱・反射光を大幅に抑制し、網膜血管壁や単一血球の動態を観察した。

## 4. 研究成果

昨年度は、高解像度の OCTA を用いて、網膜内層に3-4層に立体的に連なる血管叢を単一の血管

叢に分離し、これまでサルの網膜鋳型の電顕像や、組織像でしかわからなかった網膜細動脈～毛細血管～細静脈から成る葉状の血管単位を可視化し、それによって網膜循環疾患における網膜無灌流などの病態の解明に有用な所見を得た。成果の一部を、Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Dec 3;59(15):5847-5853.で報告した。

最終年度は、AOSLOのoffset pinholeの系を開発し、それをを用いることで、網膜表層に存在する網膜神経線維からの散乱・反射光を大幅に抑制することを可能とした。この撮影の系を確立したことによって、今まで詳細に観察できなかった網膜血管形態をこれまで以上に高解像、高コントラストで撮像することに成功した。代表的な網膜循環疾患である網膜静脈閉塞症の黄斑部を観察してみると、視力障害の主な原因となる黄斑浮腫に関与する毛細血管瘤の形態的・機能的変化を捉えることができた。具体的には、血管壁の内皮レベルの病的変化、また、毛細血管瘤の内皮面から表面にかけて器質化の進むcap structureを可視化できた。さらに、血管瘤の中を多様にうごめく血球の動態(乱流形成)が直接的に観察され、この血球動態が上記のcap formationと、さらには、蛍光眼底造影におけるleakageとの関連が示唆された。現在、論文を投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Muraoka Y, Uji A, Ishikura M, Iida Y, Ooto S, Tsujikawa A	4. 巻 59
2. 論文標題 Segmentation of the Four-Layered Retinal Vasculature Using High-Resolution Optical Coherence Tomography Angiography Reveals the Microcirculation Unit	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci.	6. 最初と最後の頁 5847, 5853
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1167/iovs.18-25301	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----