

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03808

研究課題名(和文) 病的近視による眼球変形メカニズム解明と眼球壁再生治療の確立

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of eye deformation caused by pathological myopia and establishment of eye wall regeneration therapy

研究代表者

大野 京子 (Ohno-Matsui, Kyoko)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30262174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,900,000円

研究成果の概要(和文)：超広角OCTと3D MRIを駆使して、小児期から中高年以降に至るまで様々な年齢群の症例を長期的に観察し、眼球形状の異常を解析した。その結果、小児期にすでに視神経乳頭鼻側に強膜の形状異常が始まっていることが示され、病的近視の眼球形状異常はすでに小児期に生じていることが示された。また、中高年期では脈絡膜や強膜の非薄化が進み、その結果、眼球形状の異常となる部位が小児期と違っていること、さらに経年的に形状異常が進行することが明らかとなった。形状異常を抑制するために、後部強膜に対する光線架橋療法のプロトタイプを試作を行い、ウサギモデルにおいて強膜の硬化を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果により、小児期にすでに中高年以降に高度の眼球形状異常にいたる症例を同定することができることが示された。そのことにより、通常の学童近視と、失明に至る病的近視を若い時期に区別することが可能となり、失明予防に極めて重要な成果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Using ultra-wide angle OCT and 3D MRI, long-term observation of cases in various age groups from childhood to middle age and beyond was conducted to analyze ocular shape abnormalities. The results showed that scleral shape abnormalities had already begun in childhood on the nasal side of the optic nerve papilla, indicating that eye shape abnormalities in pathological myopia had already occurred in childhood. In middle-aged and older adults, the choroid and sclera become thinner and thinner, and as a result, the location of the eye shape abnormality differs from that in childhood, and the shape abnormality also progresses over time. To control the shape abnormality, we developed a prototype photocrosslinking therapy probe for the posterior sclera and confirmed scleral sclerosis in a rabbit model.

研究分野：眼科学

キーワード：近視 強膜 眼球形状

1. 研究開始当初の背景

近年、全世界的に近視および強度近視の人口が増加しており、2050年には全世界人口の半分が近視に、10%が強度近視に至ると試算されている。特に、近視人口が多い東アジア諸国では、今後ますます病的近視による失明が問題となると考えられている。病的近視による失明は、眼底に生じる近視性黄斑症、近視性牽引黄斑症、視神経障害が主である。そしてこれら病変発生の原因となるのが、眼軸長延長と眼球後部の変形である後部ぶどう腫である。後部ぶどう腫は病的近視を特徴づける重要な病変であるが、その頻度や発生機序、遺伝性などは明らかになっていなかった。その理由として、後部ぶどう腫が眼底の広範囲に及ぶ三次元的な変化であり、眼底検査などの通常の検査で客観的に評価することが困難であった。

しかしながら近年の画像診断技術の進歩に伴い、眼球全体の形状異常を評価する3D MRIや超広角光干渉断層計(OCT)が使用可能となった。これらの新しい画像診断機器を用いて、我々は世界に先駆けて病的近視の眼球形状異常を正確に客観的に評価することに成功した。

2. 研究の目的

本研究では、失明につながる合併病変を生じる前に、その原因となる後部ぶどう腫の発生や進行を抑制する治療を確立するために、最新の画像診断機器を用いて、後部ぶどう腫の発生および進行過程を明らかにすることを目的とした。さらに、後部ぶどう腫の客観的診断に基づき、病的近視の中で後部ぶどう腫を有する症例を同定し、全ゲノム解析を施行して、世界ではじめて後部ぶどう腫の原因遺伝子を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

東京医科歯科大学先端近視センターに通院中の病的近視患者に超広角OCT検査を施行し、すでに我々が報告した後部ぶどう腫縁のOCT所見の特徴に基づき、ぶどう腫を有する症例を同定した。これら症例に同意を得たうえで遺伝子採血にご協力いただいた。DNAを抽出し全ゲノム解析を行う。

小児期、青少年期、中年期、高年期の4つの年齢集団の病的近視患者に対し、3D MRIと超広角OCTを施行し、各年齢群でぶどう腫の頻度、発生部位、進行過程を長期的に経過観察を行った。ぶどう腫の程度は上の網膜色素上皮の突出の有無

によりタイプ1とタイプ2とに分類した。さらに、OCTを用いて脈絡膜厚と強膜厚を解析し、ぶどう腫の発生と進行に關与する因子を解析した。

4．研究成果

超広角OCTと3D MRIを駆使して、小児期から中高年以降に至るまで様々な年齢群の症例を長期的に観察し、眼球形状の異常を解析した。その結果、小児期にすでに視神経乳頭鼻側に強膜の形状異常が始まっていることが示され、病的近視の眼球形状異常はすでに小児期に生じていることが示された。また、中高年期では脈絡膜や強膜の非薄化が進み、その結果、眼球形状の異常となる部位が小児期と違っていること、さらに経年的に形状異常が進行することが明らかとなった。形状異常を抑制するために、後部強膜に対する光線架橋療法のプロープの試作を行い、ウサギモデルにおいて強膜の硬化を確認した。

後部ぶどう腫を有する病的近視患者の遺伝子解析のための採血についてはコロナのためやや遅れていたが、ようやくほぼ300検体の採取を終えたため、ただちに全ゲノム解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Fang Yuxin, Du Ran, Jonas Jost B., Watanabe Takashi, Uramoto Kengo, Yokoi Tae, Onishi Yuka, Yoshida Takeshi, Kamoi Koji, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 40
2. 論文標題 RIDGE-SHAPED MACULA PROGRESSING PARALLEL TO BRUCH MEMBRANE DEFECTS AND MACULAR SUPRACHOROIDAL CAVITATION	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 456 ~ 460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002404	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 Xu Xian, Fang Yuxin, Jonas Jost B., Du Ran, Shinohara Kosei, Tanaka Noriko, Yokoi Tae, Onishi Yuka, Uramoto Kengo, Kamoi Koji, Yoshida Takeshi, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 40
2. 論文標題 RIDGE-SHAPED MACULA IN YOUNG MYOPIC PATIENTS AND ITS DIFFERENTIATION FROM TYPICAL DOME-SHAPED MACULA IN ELDERLY MYOPIC PATIENTS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 225 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002395	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 Fang Yuxin, Yokoi Tae, Shimada Noriaki, Du Ran, Shinohara Kosei, Takahashi Hiroyuki, Uramoto Kengo, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 -
2. 論文標題 DEVELOPMENT OF MACULAR ATROPHY AFTER PARS PLANA VITRECTOMY FOR MYOPIC TRACTION MACULOPATHY AND MACULAR HOLE RETINAL DETACHMENT IN PATHOLOGIC MYOPIA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002709	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 Takahashi Hiroyuki, Tanaka Noriko, Shinohara Kosei, Yokoi Tae, Yoshida Takeshi, Uramoto Kengo, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 206
2. 論文標題 Ultra-Widefield Optical Coherence Tomographic Imaging of Posterior Vitreous in Eyes With High Myopia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 102 ~ 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2019.03.011	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 Vutipongsatorn Kritchai, Yokoi Tae, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 103
2. 論文標題 Current and emerging pharmaceutical interventions for myopia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1539 ~ 1548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2018-313798	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 Xie Shiqi, Fang Yuxin, Du Ran, Yokoi Tae, Takahashi Hiroyuki, Uramoto Kengo, Yoshida Takeshi, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 -
2. 論文標題 ABRUPTLY EMERGING VESSELS IN EYES WITH MYOPIC PATCHY CHORIORETINAL ATROPHY	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002630	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 Shinohara Kosei, Shimada Noriaki, Takase Hiroshi, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 -
2. 論文標題 FUNCTIONAL AND STRUCTURAL OUTCOMES AFTER FOVEA-SPARING INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING FOR MYOPIC MACULAR RETINOSCHISIS BY MICROPERIMETRY	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002627	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 Fang Yuxin, Du Ran, Nagaoka Natsuko, Yokoi Tae, Shinohara Kosei, Xu Xian, Takahashi Hiroyuki, Onishi Yuka, Yoshida Takeshi, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 126
2. 論文標題 OCT-Based Diagnostic Criteria for Different Stages of Myopic Maculopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1018 ~ 1032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ophtha.2019.01.012	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 Onishi Yuka, Yokoi Tae, Kasahara Kaori, Yoshida Takeshi, Nagaoka Natsuko, Shinohara Kosei, Kaneko Yuichiro, Suga Mitsuki, Uramoto Kengo, Ohno-Tanaka Akiko, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 39
2. 論文標題 FIVE-YEAR OUTCOMES OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH PATHOLOGIC MYOPIA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 1289 ~ 1298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002164	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 Xu Xian, Fang Yuxin, Uramoto Kengo, Nagaoka Natsuko, Shinohara Kosei, Yokoi Tae, Tanaka Noriko, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 39
2. 論文標題 CLINICAL FEATURES OF LACQUER CRACKS IN EYES WITH PATHOLOGIC MYOPIA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 1265 ~ 1277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002168	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 Xu Xian, Fang Yuxin, Yokoi Tae, Shinohara Kosei, Hirakata Akito, Iwata Takeshi, Tsunoda Kazushige, Jonas Jost B., Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 39
2. 論文標題 POSTERIOR STAPHYLOMAS IN EYES WITH RETINITIS PIGMENTOSA WITHOUT HIGH MYOPIA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 1299 ~ 1304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002180	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 Tanaka Noriko, Shinohara Kosei, Yokoi Tae, Uramoto Kengo, Takahashi Hiroyuki, Onishi Yuka, Horie Shintaro, Yoshida Takeshi, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 14
2. 論文標題 Posterior staphylomas and scleral curvature in highly myopic children and adolescents investigated by ultra-widefield optical coherence tomography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0218107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0218107	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 Du Ran, Fang Yuxin, Jonas Jost B., Yokoi Tae, Takahashi Hiroyuki, Uramoto Kengo, Kamoi Koju, Yoshida Takeshi, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 -
2. 論文標題 CLINICAL FEATURES OF PATCHY CHORIORETINAL ATROPHY IN PATHOLOGIC MYOPIA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002575	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 Ishida Tomoka, Watanabe Takashi, Yokoi Tae, Shinohara Kosei, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 103
2. 論文標題 Possible connection of short posterior ciliary arteries to?choroidal?neovascularisations in eyes with pathologic myopia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 457 ~ 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2018-312015	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 Vutipongsatorn Kritchai, Nagaoka Natsuko, Yokoi Tae, Yoshida Takeshi, Kamoi Koju, Horie Shintaro, Uramoto Kengo, Hirata Akira, Occelli Laurence M., Petersen-Jones Simon M., Montiani-Ferreira Fabiano, Cases Olivier, Kozyraki Renata, Jonas Jost B., Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 39
2. 論文標題 CORRELATIONS BETWEEN EXPERIMENTAL MYOPIA MODELS AND HUMAN PATHOLOGIC MYOPIA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 621 ~ 635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002426	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 Flitcroft Daniel Ian, He Mingguang, Jonas Jost B., Jong Monica, Naidoo Kevin, Ohno-Matsui Kyoko, Rahi Jugnoo, Resnikoff Serge, Vitale Susan, Yannuzzi Lawrence	4. 巻 60
2. 論文標題 IMI ? Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 M20 ~ M20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-25957	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 該当する

1. 著者名 Watanabe Takashi, Kasahara Kaori, Futagami Soh, Fang Yuxin, Du Ran, Moriyama Muka, Uramoto Kengo, Yokoi Tae, Onishi Yuka, Yoshida Takeshi, Kamoi Koju, Jonas Jost B., Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 9
2. 論文標題 Cilioretinal Arteries and Cilioretinal Veins in Eyes with Pathologic Myopia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38616-5	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 該当する

1. 著者名 Wu Pei-Chang, Chuang Meng-Ni, Choi Jessy, Chen Huan, Wu Grace, Ohno-Matsui Kyoko, Jonas Jost B, Cheung Chui Ming Gemmy	4. 巻 33
2. 論文標題 Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eye	6. 最初と最後の頁 3~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41433-018-0139-7	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 該当する

〔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
研究分担者	鴨居 功樹 (Koju Kamoi) (40451942)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師 (12602)	
研究分担者	田中 敏博 (Toshihiro Tanaka) (50292850)	東京医科歯科大学・統合研究機構・教授 (12602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------