

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：10107
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2021
課題番号：19K18866
研究課題名（和文）網膜細小血管異常を標的とした眼循環解析による糖尿病網膜症の新規進行予測法の確立
研究課題名（英文）Establishment of prediction method for development and progression of diabetic retinopathy targeting intraretinal microvascular abnormalities.
研究代表者
下内 昭人（SHIMOUCHI, AKITO）
旭川医科大学・大学病院・診療助教
研究者番号：60647692
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は糖尿病網膜症の早期介入を可能とする新たな進行予測法および早期治療法の基盤構築を目的とし、糖尿病網膜症の重症化の指標となる網膜内細小血管異常の病態について検討した。その結果、網膜内細小血管異常は5つのサブタイプに分けることができ、網膜内細小血管異常にはリモデリングの要素を持つものと、新生血管の要素を持つものがあることが明らかとなり、特にtuft（房状の新生血管の芽）を有するタイプは重症糖尿病網膜症への進展の指標となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、国際重症度分類において糖尿病網膜症の重症化の指標と定義づけられている網膜内細小血管異常に着目し、治療前後における網膜内細小血管異常の変化を観察したところ、網膜内細小血管異常には5つのサブタイプがあり、その中にはリモデリングの要素を持つものと、新生血管の要素を持つものがあることが分かった。このうち新生血管の要素を持つものが、より重症化の指標となることが示唆され、新たな進行予測因子として用いることができる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to establish the basis of a new progression prediction method and early treatment method that enable early intervention of diabetic retinopathy, and investigated the pathophysiology of intraretinal microvascular abnormalities that are indicators of the aggravation of diabetic retinopathy. As a result, it became clear that intraretinal microvascular abnormalities can be divided into five subtypes, and some intraretinal microvascular abnormalities have a remodeling element and some have a new blood vessel element. It was suggested that the type with tuft (tufted new blood vessel buds) may be an indicator of the development of severe diabetic retinopathy.

研究分野：眼科

キーワード：糖尿病網膜症 網膜内細小血管異常 光干渉断層血管撮影 汎網膜光凝固術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症は本邦の中途失明の主因であり、その病態解明と治療法の確立は急務である。糖尿病網膜症では、持続的な高血糖による網膜循環障害が無灌流領域 (NPA) の形成を惹起し、それに伴い血管新生が硝子体を足場として発生し、最終的には視機能が不可逆的に失われる。網膜循環障害は無症状のまま進行するため、すでに末期の状態である増殖糖尿病網膜症 (PDR) の段階で発見されることも少なくない。したがって、不可逆的な PDR へ進展する前に、進行を早期発見し、適切な時期に介入する必要がある。そのためには PDR へ進展する予兆を捉える必要がある。網膜内細小血管異常 (IRMA) は PDR への進展を予期する重要な所見であり、国際重症度分類にも用いられている。これまで IRMA の評価には眼底所見とともに蛍光眼底造影 (FA) が用いられてきた。しかし、FA は蛍光漏出や治療に伴う網膜光凝固斑の影響を受けてしまい、IRMA の所見を詳細に観察することができない。また、造影剤による合併症の危険性もあり、繰り返し撮影できないため、経時的变化を捉えることができない。

2. 研究の目的

近年、光干渉断層血管撮影 (OCT angiography: OCTA) が登場したことで、造影剤を使用せずに、より詳細な網膜血管構造の解析が可能になった。以前我々は、OCTA を用いて糖尿病網膜症における無灌流領域や新生血管、IRMA などを詳細に定量的に解析できることを報告した (Ishibazawa, AJO, 2015)。しかし、IRMA の発生機序や新生血管へ進展する条件は分かっていない。そこで本研究では、OCTA を用いて IRMA を経時的かつ詳細に観察するとともに、D-OCT 血流計を用いた網膜循環解析と糖尿病モデル豚による *in vivo* 実験を組み合わせることで、IRMA の発生機序および病態を解明する。これにより得られた知見に基づき、糖尿病網膜症に対して早期介入を可能とする新たな進行予測法および早期治療法の基盤構築を目的とする。

3. 研究の方法

< 臨床研究 >

(1) IRMA の病態を検討するために、前増殖網膜症 (SNPDR) および PDR の患者における治療 (汎網膜光凝固術) 前後での IRMA の形態変化を OCTA によって観察した。

(2) 前増殖網膜症 (SNPDR) および PDR の患者における治療前後での無灌流領域と IRMA の関係について OCTA によって観察し、ImageJ を用いて無灌流領域の面積を定量評価した。

(3) IRMA の形成過程を解明するために、網膜の無灌流領域を OCTA で経時的に撮影し、それに伴う網膜循環動態をドップラー-OCT (D-OCT) 血流計で解析した。

(4) IRMA のサブタイプによる網膜における存在分布の違いがあるか、OCTA を用いて観察した。

< 基礎研究 >

(5) 明治大学で開発され、Hepatocyte Nuclear Factor (HNF) -1 を遺伝子導入した 1 型糖尿病モデルであり (Umeyama, J Diabetes Complications. 2017)、高血糖状態を持続させることで糖尿病網膜症を自然発症することが報告されている糖尿病モデル豚を用いて、OCTA および D-OCT による IRMA の形成過程の検討することを計画した。

4. 研究成果

(1) SNPDR および PDR の患者 29 名 46 眼における治療前後の IRMA の変化を OCTA によって観察したところ、IRMA は「変化なし型」、「tuft (房状の新生血管の芽) 退縮型」、「再灌流型」、「悪化型 (新たに tuft が出現)」、「混在型 (tuft 退縮 + 再灌流)」の 5 つのサブタイプに分類された (図 1)。

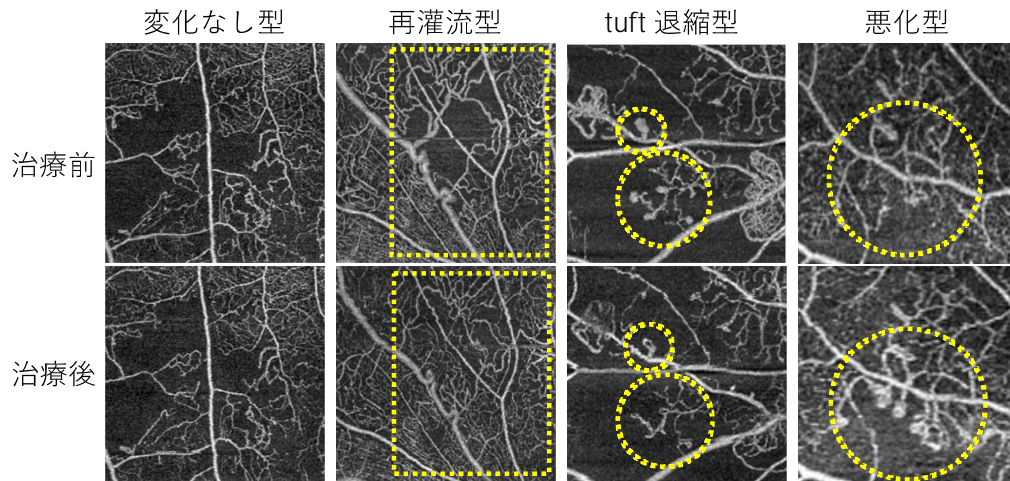


図 1 治療前後における主な網膜内細小血管異常のサブタイプ

新生血管は治療後に全て退縮したのに対し、IRMA には変化しないものや再灌流したものがあり、再灌流したものの中には、正常血管による再灌流と異常血管による再灌流を認めた。また、治療前に tuft を伴う IRMA が SNPDR (31%) より PDR (75%) で有意に多く、一部の tuft は新生血管への進展を認めた。これらのことから、IRMA にはリモデリングの要素を持つタイプと、新生血管の要素を持つタイプがあり、新生血管の要素を持つタイプが重症化の指標になる可能性があることが示唆された。

(2) 治療前後で撮影した OCTA 画像を元に、ImageJ を用いて画像解析し、無灌流領域の割合を定量評価した。その結果、治療前の無灌流領域の割合 ($69.9 \pm 4.8\%$) より治療後の割合 ($71.4 \pm 4.8\%$; $P = 0.0005$) が有意に増加していた。一方、変化なしタイプの IRMA を認めた症例のみで比較したところ、治療前後での無灌流領域の割合に差を認めなかった。これは、治療によって新生血管や tuft を伴う IRMA の退縮による影響が考えられた。汎網膜光凝固術は無灌流領域自体に影響を与えない可能性が示唆されたが、一部の症例では再灌流した IRMA を認め、無灌流領域に対する網膜光凝固の影響についてはさらなる検討が必要であると思われた。

(3) SNPDR および PDR 患者の IRMA の形成過程とそれに伴う循環動態を検討するため、OCTA と D-OCT を用いて無灌流領域とそれに付随する網膜血管の血流を経時的に観察した。IRMA が存在する無灌流領域へ流出する網膜血管は血管径が細く、D-OCT での測定結果にバラツキが出てしまい、定量評価が難しいという結果であった。また、D-OCT が研究期間の途中で使用できなくなってしまったため、これ以上の研究を進めることができなかった。循環動態を評価する別の方法を検討する必要があると考えられた。

(4) IRMA のサブタイプと網膜における存在分布を検討した結果、tuft を伴う IRMA は鼻側網膜

に多い傾向を認めたが、統計的には有意差を認めなかった。今後は症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

(5) 糖尿病モデル豚を用いて、IRMA の形成過程の検討をする予定だったが、新型コロナウイルス感染拡大の影響により、新たな基礎実験の立ち上げが禁止されたため、研究を進めることができなくなってしまった。また、実験助手の退職など、研究環境の変化も重なり、糖尿病モデル豚による基礎実験は諦めざるを得ない状況となってしまった。今後さらに実験を推進していくために、新たな研究体制を整える必要がある。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Akito Shimouchi	4. 巻 61
2. 論文標題 A Proposed Classification of Intraretinal Microvascular Abnormalities in Diabetic Retinopathy Following Panretinal Photocoagulation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	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） 10.1167/iovs.61.3.34	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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------