

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390450

研究課題名(和文)硝子体の研究：環境解析とその制御およびそれを利用した治療開発

研究課題名(英文) Study of vitreous body: Analysis of microenvironmental control and development of novel treatment.

研究代表者

坂本 泰二 (SAKAMOTO TAIJI)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授

研究者番号：10235179

研究分野：眼科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：硝子体細胞、SDF-1、硝子体免疫、薬物治療、超音波

1. 研究計画の概要

硝子体は単なる透明な結合組織ではなく、眼内の環境維持に重要な働きをすることを、硝子体内のサイトカインのみでなく、蛋白分解産物(デグラドーム)を解析することで解明する。そのことで硝子体内の環境維持の新たな局面を解明し「硝子体学」を確立するための基礎データを収集することが本研究の目的である。

2. 研究の進捗状況

ヒト硝子体をすでに500サンプル以上集積して、様々な解析を行った。以下の3つに大きく分けられる。

デグラドーム解析：硝子体内分解産物を詳細に検討すると、最も生物活性を持つものはhigh mobility group box-1(HMGB1)であった。そこで、網膜剥離症例や眼内炎硝子体中のHMGB-1を解析すると、眼内炎のような組織破壊の強い疾患あるいは、急性疾患である網膜剥離眼ではHMGB-1は高値であった。In vitro実験では、HMGB1は細胞増殖刺激、細胞遊走作用を持ち、細胞破壊産物が同時に細胞保護作用を持つことが分かった。

次に硝子体内サイトカインネットワークの解析を行った。近年KO動物による解析が進歩しているが、それが必ずしもヒトの病態を反映しているとは言えないものの、ヒトにKO状態を作ることではできなかった。ところが、臨床に用いられている、分子標的薬は、ヒトにおいて

標的分子のみを不活化するので、理論上はKO状態を作成できる。そこで、抗血管内皮増殖因子(VEGF)薬を用いた硝子体について解析した。その結果驚くことにVEGFのみでなく、stromal cell derived factor-1(SDF-1)までも減少させていた。これは、ヒトのサイトカインネットワーク解析に硝子体が最適であることを示した最初の研究であるのみならず、現行の標的分子治療の広範なる影響に警鐘をならすものである。

以上で得られたSDF-1について解析すると、この濃度は網膜剥離の範囲、発生時期と極めて強い相関を示すことなどがわかり剥離網膜部から産生されていることが分かった。

つまり、硝子体環境は組織反応という積極的環境維持だけではなく、死に行く組織もメッセージを送り、その影響で組織恒常性を維持することが分かった。

治療面では、NSAIDが組織保護因子であるheme oxygenase1を網膜に誘導することを突き止めて、臨床応用を計画している。

3. 現在までの達成度

① 当初の計画以上に進展している。市販されているNSAIDs薬使用により、網膜保護作用が得られるらしいことが分かり、臨床応用を視野に入れた研究が具体的に可能となった点。

4. 今後の研究の推進方策

これまでの研究では、既に臨床応用されているNSAIDに組織保護蛋白を誘導するという予期せぬ作用があることがわかった。そこで、この薬物を用いた臨床応用と、硝子体サイトカインネットワークを研究する。また、超音波薬物導入の際に未解決の問題になっていた、超音波自身による組織障害を以下に防ぐかについて研究を行う。すでに臨床応用されている薬物であり、臨床サンプルが容易であることから、臨床前データが得られる可能性が高い。

過去3年のデータから、硝子体の環境維持について新しいコンセプトを提示できるものと思われる。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 40 件)

① Fujita A, Uchino E, Otsuka H, Arimura N, Noda N, Ishibashi T, Sakamoto T. Ocular surface molecule after transconjunctival vitrectomy. *Br J Ophthalmol*. 2011 Mar;95(3):419-423.

② Kawano H, Uemura A, Sakamoto T. Incidence of outer foveal defect after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2011 Feb;151(2):318-322.

③ Sakamoto T, Ishibashi T. Hyalocytes: Essential cells of the vitreous cavity in vitreoretinal pathophysiology? *Retina* 2011 Feb;31(2):222-228.

④ Otsuka H, Arimura N, Sonoda S, Nakamura M, Hashiguchi T, Maruyama I, Nakao S, Hafezi-Moghadam A, Sakamoto T. Stromal cell-derived factor-1 is essential for photoreceptor cell protection in retinal detachment. *Am J Pathol*. 2010 Nov;177(5):2268-2277.

⑤ Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Takeshita T, Shiono T, Sakamoto T. Combination therapy for retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010 Sep;117(9):1858, 1858.e1-3.

⑥ Arimura N, Ki-i Y, Hashiguchi T, Kawahara K, Biswas KK, Nakamura M, Sonoda Y, Yamakiri K, Okubo A, Sakamoto T, Maruyama I. Intraocular expression and release of high-mobility group box 1 protein in retinal detachment. *Lab Invest*. 2009

Mar;89(3):278-289.

⑦ Masuyama K, Yamakiri K, Arimura N, Sonoda Y, Doi N, Sakamoto T. Posturing time after macular hole surgery modified by optical coherence tomography images: a pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Mar;147(3):481-488.

[学会発表] (計 42 件)

① Sakamoto T. Chromovitrectomy. Rebert Burns lecture of Mason Eye Institute (Part 2), University of Missouri, Columbia, Missouri, USA. Oct 23, 2010

② Sakamoto T. Intravitreal mediators in diabetic retinopathy. Symposium. ARVO summer conference. NIH, Bethesda, USA, August 1-2, 2010.

③ Sakamoto T, Kamisanuki T, Kosai S. CD9 as a therapeutic target of ocular diseases (invited speaker symposium). 8th International symposium of ocular pharmacology and therapeutics. Rome Cavalieri, Rome, Italy, Dec 4, 2009.

④ Sakamoto T. Immediate change after intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. Invited lecture. Symposium of macular disorder. 4th Asia-Pacific Vitreo-Retinal Society, The Grand Hotel, Taipei, Taiwan, Nov 11, 2009.

⑤ Sakamoto T. Intravitreal staining by triamcinolone during PPV. Symposium. 107th Deutsche Ophthalmol. Gesellschaft. Leipzig Messe, Leipzig, Germany. September 26, 2009.

[図書] (計 10 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 血管新生抑制剤

発明者: 小賤健一郎、坂本泰二、上笹貫太郎

権利者: 鹿児島大学

国内出願日: 2009年4月23日 (特願

2009-105170)

国際出願: 2010年4月19日

(PCT/JP2010/0577735)

* JST 特許支援事業に採択

○取得状況 (計 0 件)