

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09771

研究課題名(和文) 網膜神経グリアの生体イメージングに基づく難治性黄斑浮腫の原因検討

研究課題名(英文) Investigation of the causes of refractory macular edema based on in vivo imaging of retinal neuroglia

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、補償光学 adaptive optics (AO)を適用したoptical coherence tomography (AO-OCT) の開発に携わってきた。このAO-OCTを用いて正常眼、網膜循環疾患、その他網脈絡膜疾患を有する患者の黄斑部網膜の微細形態を評価した。ヒトの黄斑部網膜において、錐体視細胞やグリア細胞の個々の細胞の形態をヒト生体網膜において可視化し国際誌にて報告した。また、黄斑浮腫に関する網膜のミュラー細胞形態の特徴を見出し、国内・国際学会にて報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、ヒト網膜の細胞レベルでのリアルタイムイメージングが可能になるとともに、これらによって得られた網膜細胞所見と黄斑浮腫などの組織所見との関連が示され、眼疾患の診断・治療に新たな道筋を示された。また、個々の視細胞やミュラーグリア細胞の形態を初めて可視化したことで、眼科医療の精度向上が期待されるだけでなく、これらの細胞が果たす役割を理解することで、さまざまな視覚障害の治療法の開発につながる可能性がある。さらに、眼疾患に対する理解の進展は、患者のQOL向上につながるとともに、社会全体の視覚健康の向上に寄与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We have been engaged in the development of adaptive optics optical coherence tomography (AO-OCT) for real-time imaging of the human retinal structure at a cellular level. Utilizing the AO-OCT, we have successfully imaged the macular region of the retina in subjects with normal eyes, retinal circulatory diseases. For the first time in human retina, we have managed to visualize the morphology of individual cone photoreceptor cells and Muller cells in the human macular retina. This achievement has been reported in an international journal (Transl Vis Sci Technol. 2021). Furthermore, we have discovered characteristics in the morphology of retinal Muller cells related to macular edema and have reported this finding at both domestic and international conferences.

研究分野：Ophthalmology

キーワード：adaptive optics OCT AO-OCT retina macular edema Muller cells

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

網膜内層には立体的に連なる3-4層の血管網が存在し、網膜内層の神経・グリアと neurovascular unit を形成している。代表的な網膜循環疾患である糖尿病網膜症 (diabetic retinopathy: DR)、網膜静脈閉塞症 (retinal vein occlusion: RVO) では、網膜血管の透過性亢進から黄斑浮腫が生じ、黄斑部の神経・グリアが障害される場合に視機能障害がもたらされる。

近年、抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 治療が導入され、黄斑浮腫を従来の方法よりも強力に制御することが可能となってきたが、一方、黄斑浮腫の再発や遷延、また、抗 VEGF 治療に対して抵抗性を有する症例にも遭遇し、それらの病態が不明である点、そのため、有効な治療方法が全く確立されていないことが臨床上の大きな問題となっている。このような課題を克服するためには、黄斑浮腫の形成と吸収に関するメカニズムの解明が急務である。

Optical coherence tomography (OCT) は、生体網膜を組織レベルで描出することが可能であり、黄斑浮腫の定性的、定量的評価において今や必須の診断機器となっている。しかし、この従来型 OCT では、網膜の各層を構成する神経・グリアを一つ一つの細胞形態として解像することができない。

天文学の領域では、大気揺らぎを補償するための光学技術 (補償光学 adaptive optics: AO) が発達してきた。最近我々は、この補償光学を OCT に適用した AO-OCT の開発に携わり、網膜の AO-OCT 断面において、視細胞の核とともに網膜の主要なグリアであるミュラー細胞の可視化に成功した。ミュラー細胞は網膜最表層から深層にわたって存在し、網膜組織の支持だけでなく、網膜血管の透過性制御にも関与することが知られている。しかし、今まで生体で可視化することが不可能であったために、その他の機能については不明な点も多い。そこで、黄斑浮腫の吸収や再発、治療抵抗性などの難治病態に、ミュラー細胞を含む neurovascular unit の病的変化が関与している可能性を推察し、黄斑浮腫の形成と吸収の過程における網膜の神経・グリア細胞の役割を明らかにすることを考えた。

### 2. 研究の目的

代表的な網膜循環疾患である DR や RVO における黄斑浮腫の形成と吸収のメカニズムを解明すること。さらに、動物モデルを用いた AO-OCT 撮影や免疫組織学的検討から、黄斑浮腫のメカニズムに関連する細胞間・組織間相互作用を分子生物学的にも証明すること。

### 3. 研究の方法

若年、中高齢の健常人ボランティアを対象として AO-OCT を撮影し、神経・グリア細胞、血管細胞の加齢性変化を明らかにする。

黄斑浮腫患者については、患眼と僚眼を対象として健常人と同様のイメージングを縦断的に行い、浮腫性変化や神経・グリア細胞の形質変化 (gliosis) を、健常人や、患眼と僚眼とで比較検討する。患者群については、同日に撮影するフルオレセイン蛍光眼底造影写真を用いて黄斑部の蛍光漏出・蛍光貯留の2次元情報を評価し、AO-OCT 上の神経・グリア細胞形態との関連を調査する。これらの検討から、黄斑浮腫の形成と吸収に関与する、神経・グリア細胞の役割、様々な生理活性物質との関連を明らかにしていく。

### 4. 研究成果

#### 論文:

Retinal arterial macroaneurysm rupture caused by dissection-like change in the vessel wall. Ishikura M, Muraoka Y, et al. Am J Ophthalmol Case Rep. 2022

Structural Changes in Acute Macular Neuroretinopathy Revealed With Adaptive Optics Optical Coherence Tomography.

Kadomoto S, Muraoka Y, et al. JAMA Ophthalmol. 2023

Split-detection adaptive optics imaging for cytooid body-like materials in a cotton wool spot. Kadomoto S, Muraoka Y, et al. Can J Ophthalmol. 2023

Human Foveal Cone and Müller Cells Examined by Adaptive Optics Optical Coherence Tomography. Kadomoto S, Muraoka Y, et al. Transl Vis Sci Technol. 2021

Hemodynamic and structural changes in retinal arterial macroaneurysm after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection.

Kadomoto S, Muraoka Y, Uji A, Ooto S, Murakami T, Tsujikawa A.  
Am J Ophthalmol Case Rep. 2021

**学会：**

Refractory Macular Edema of Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion Examined by Adaptive Optics OCT, 1st Fuji Retina, 2022, April 23-24.

Nishigori N, Muraoka Y, et al. 1st Fuji Retina, 2022, April 23-24, in Tokyo, Japan.

網膜静脈分枝閉塞症における難治性黄斑浮腫の網膜微細形態の評価  
錦織 奈緒美、村岡 勇貴ら. 第38回日本眼循環学会, 2022年7月

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8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 Kadomoto Shin, Muraoka Yuki, Uji Akihito	4. 巻 5
2. 論文標題 Ultrastructure of Hard Exudates in Retinal Vein Occlusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ophthalmology Retina	6. 最初と最後の頁 796 ~ 796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.04.014	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 -
1. 著者名 Kadomoto Shin, Muraoka Yuki, Uji Akihito, Ooto Sotaro, Kawai Kentaro, Ishikura Masaharu, Nishigori Naomi, Akagi Tadamichi, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Human Foveal Cone and M?ller Cells Examined by Adaptive Optics Optical Coherence Tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 17 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.10.11.17	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 -
1. 著者名 Kadomoto Shin, Muraoka Yuki, Uji Akihito, Ooto Sotaro, Murakami Tomoaki, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 23
2. 論文標題 Hemodynamic and structural changes in retinal arterial macroaneurysm after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 101182 ~ 101182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2021.101182	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 -
1. 著者名 Kadomoto Shin, Uji Akihito, Arichika Shigeta, Muraoka Yuki, Kido Ai, Nishijima Kazuaki, Akagi Tadamichi, Kawai Kentaro, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 52
2. 論文標題 Macular Cone Abnormalities in Beh?et's Disease Detected by Adaptive Optics Scanning Light Ophthalmoscope	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina	6. 最初と最後の頁 218 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3928/23258160-20210330-06	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 -

1. 著者名 Nagasato Daisuke, Muraoka Yuki, Tanabe Mao, Nishigori Naomi, Osaka Rie, Mitamura Yoshinori, Tabuchi Hitoshi, Kadomoto Shin, Murakami Tomoaki, Ooto Sotaro, Suzuma Kiyoshi, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Foveal Thickness Fluctuation in Anti-VEGF Treatment for Branch Retinal Vein Occlusion: A Long-term Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmology 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) 10.1016/j.oret.2022.02.008	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 -

1. 著者名 Ishikura Masaharu, Muraoka Yuki, Kadomoto Shin, Nishigori Naomi, Murakami Tomoaki, Ooto Sotaro, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 25
2. 論文標題 Retinal arterial macroaneurysm rupture caused by dissection-like change in the vessel wall	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 101346 ~ 101346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2022.101346	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 -

1. 著者名 Sakaguchi Saori, Muraoka Yuki, Kadomoto Shin, Ooto Sotaro, Murakami Tomoaki, Nishigori Naomi, Ishikura Masaharu, Miyake Masahiro, Miyata Manabu, Uji Akihito, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Three-dimensional locations of ruptured retinal arterial macroaneurysms and their associations with the visual prognosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-04500-4	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 -

1. 著者名 Kadomoto Shin, Muraoka Yuki, Uji Akihito, Tamiya Ryosuke, Ooto Sotaro, Murakami Tomoaki, Oritani Yasuyuki, Kawai Kentaro, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Ultrastructure and hemodynamics of microaneurysms in retinal vein occlusion examined by an offset pinhole adaptive optics scanning light ophthalmoscope	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Optics Express	6. 最初と最後の頁 6078 ~ 6078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/BOE.402331	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Shin Kadomoto, Yuki Muraoka, Akihito Uji, Sotaro Ooto, Masaharu Ishikura, Akitaka Tsujikawa
2. 発表標題 In vivo Imaging of Human Fovea Using Adaptive Optics Optical Coherence Tomography
3. 学会等名 第59回日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2020年

〔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	宮田 学  (Miyata Manabu)  (00548505)	京都大学・医学研究科・講師   (14301)	
研究分担者	辻川 明孝  (Tsujikawa Akitaka)  (40402846)	京都大学・医学研究科・教授   (14301)	
研究分担者	宇治 彰人  (Akihito Uji)  (60534302)	京都大学・医学研究科・特定助教   (14301)	

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