

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18398

研究課題名（和文）網膜細胞死抑制を介した新たな網膜剥離治療の開発

研究課題名（英文）Development of a new retinal detachment treatment through inhibition of retinal cell death

研究代表者

石田 雄一郎 (Ishida, Yuichiro)

愛知医科大学・医学部・助教

研究者番号：00763905

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）：RD動物モデルの作成は、予め作成した強膜トンネルから行うことで、理想とする丈の高い、限局的なRDを作成することができた。動物モデルの確立に時間を要し、その間に網膜細胞死を招く別の疾患モデルマウスを用いてAPCの硝子体内投与を行い、細胞死が抑制される可能性が示唆された。現在は安定してRDモデルマウスを作成することが可能になってきているため、RDモデルマウスを作成し、APCの硝子体投与による細胞保護効果を評価していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RD動物モデルの作成は、難易度が高かったが、動物モデル作成方法を確立することができた。網膜細胞死を招く別の疾患モデルマウスを用いることで、APCの硝子体内投与を行い、細胞死が抑制される可能性があることがわかった。APCによる細胞死抑制が証明できれば現在治療困難な疾患の治療法が開発できる可能性があり、また、現在の治療よりも有効な治療法が開発できる可能性もあり、今後研究を継続していく。

研究成果の概要（英文）：By creating the RD animal model using a previously prepared scleral tunnel, we were able to create the ideal long and localized RD. It took time to establish an animal model, and in the meantime, intravitreal administration of APC using a mouse model of another disease that causes retinal cell death suggested the possibility of suppressing cell death. Since it is now possible to stably generate RD model mice, we will create RD model mice and evaluate the cytoprotective effects of intravitreal administration of APC.

研究分野：網膜

キーワード：網膜細胞死 網膜&#21085;離 APC

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

網膜剥離 (RD) は失明に至る重篤な眼疾患であるため、発症後可及的速やかに手術や薬物による治療が行われているが、技術の進歩した現在でもある程度の視覚障害を残してしまう。その主たる理由として、剥離後時間経過と共に網膜細胞死が進行することが挙げられる。一方我々は、凝固調節因子である活性化プロテイン C (APC) が虚血に伴う網膜細胞死を抑制することを実験的に証明し、また広範囲に閉塞した網膜血流を再灌流させると言う臨床試験の結果を報告した。そこで、網膜剥離に伴う網膜細胞死に対しても APC による網膜細胞保護作用が得られるのか、また効果があった場合はそのメカニズムを明らかにしたいと考えた。本研究の成果は、これまで解剖学的復位のみを目標としてきた網膜剥離の治療に、視機能高めると言う新たな補強治療を付加することにつながり、患者に大きな利益を与えることが期待される。さらに、すでに効果の認められた網膜虚血性疾患から、視細胞死を起こす全網膜疾患にまで、様々な疾患を治療できる網膜保護薬として APC の効果を確立することにつながるものである。

2. 研究の目的

APC の細胞保護作用を利用して、RD モデル動物における 網膜細胞死抑制を実験的に検証するとともに、作用メカニズムの解明と 至適投与条件の確立を目指す。

3. 研究の方法

RD モデルマウスの作成

8 週齢から 10 週齢の C57BL/6 マウスを用いた。RD 動物モデル作成に広く用いられているヒアルロン酸ナトリウムを 34G 針を付けたハミルトンシリンジで、強膜トンネルより網膜下へ 4 μ l 注入し、胞状網膜剥離を作成した。

APC の投与

剥離作成直後、マウスの硝子体腔内に APC 1 μ l (0.015 μ g) を投与した。

網膜細胞保護効果に対する評価

網膜凍結切片に対する免疫染色を用いて評価を行った。細胞核染色には、DAPI を用いた。

4. 研究成果

RD 動物モデルの作成は、予め作成した強膜トンネルから行うことで、理想とする丈の高い、限局的な RD を作成することができた。(図 1) が動物モデルの確立に時間を要してしまった。

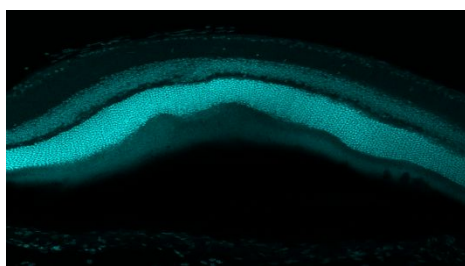


図 1 網膜剥離モデルマウスの組織切片

剥離を作成することにより、マウス硝子体腔内の容積が減少し、APC を予定していた投与量を投与することができなかった。そのため網膜細胞死を招く、網膜色素変性モデルマウスを用いて APC の硝子体内投与を行った。網膜外層の細胞数の減少が APC 投与群では抑制される(図 2) ことが分かった。

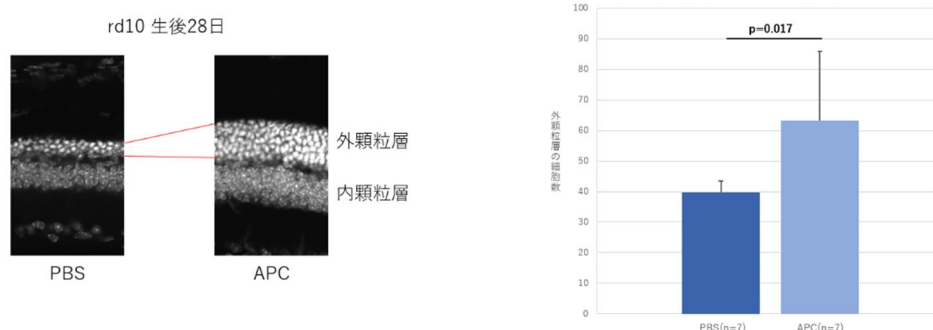
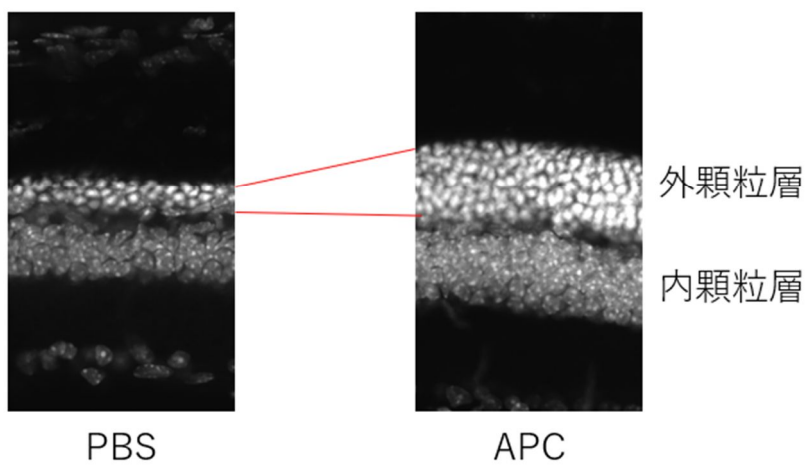


図 2 APC 投与による外顆粒層の細胞数変化

今後、APC の至適投与条件を RD モデルマウスにおいても、同等の効果を得ることができるか検討していきたい。

rd10 生後28日



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
---------	---------