

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：32645  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2010～2011  
 課題番号：22791696  
 研究課題名（和文） 治療抵抗性内因性ぶどう膜炎の原因解明と新規治療法開発のための免疫学的研究  
 研究課題名（英文） Immunological approach to investigate the mechanism of treatment resistant endogenous uveitis and to establish a new treatment.  
 研究代表者  
 奥貫 陽子（OKUNUKI YOKO）  
 東京医科大学・医学部・助教  
 研究者番号：40459508

研究成果の概要（和文）：Vogt-小柳-原田病において、末梢血リンパ球（PBMC）をコンカナバリンA刺激下で培養した際の IL-17 産生量が多い患者は、発症時年齢が高く、視力回復に時間を要し、またステロイド薬総投与量が多いことが有意差を持って示された。このため PBMC の IL-17 産生が多い患者の予後は低い患者と比較して予後が悪いことが推測され、PBMC の IL-17 産生は Vogt-小柳-原田病の治療効果を予測するマーカーとなる可能性が見いだされた。

研究成果の概要（英文）：In Vogt-Koyanagi-Harada disease, patients with high IL-17 production from concanavalin A stimulated PBMC were older, took longer time to improve visual acuity, and needed greater amount of corticosteroid than patients with low IL-17. Prognosis of the patients with high IL-17 production with PBMC was suggested to be worse than the patients with low IL-17. IL-17 production from PBMC can be a disease activity marker in Vogt-Koyanagi-Harada disease.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：Vogt-小柳-原田病、IL-17、トランスレーショナルリサーチ、副腎皮質ステロイド、末梢血リンパ球（PBMC）

1. 研究開始当初の背景  
 Vogt-小柳-原田病（VKH 病）などの内因性ぶどう膜炎の治療には副腎皮質ステロイド薬が使われることが多い。しかし、現在の標準的なプロトコルで加療を行っても遷延化し重度の視機能を残す症例もある。この原因として個人のステロイド感受性の違いや、臨床所見のみでは評価できない疾患の活動

性があることが考えられる。治療開始前に個々の患者のステロイド薬に対する感受性や疾患の活動性を評価できれば、治療効果の予測が可能であり、遷延化を防ぐことができると考えられる。

2. 研究の目的  
 VKH 病をはじめとした内因性ぶどう膜炎患

者のPBMCより産生されるサイトカインを測定し、ステロイド薬添加によるサイトカイン産生量および産生パターンの変動を解析することにより、治療効果予測因子を同定し、また疾患活動性を評価する。さらには将来的には原因疾患や薬剤感受性結果に基づいた個別化治療を確立し、内因性ぶどう膜炎の慢性例を減らすことによって予後を改善させることを目的とする。

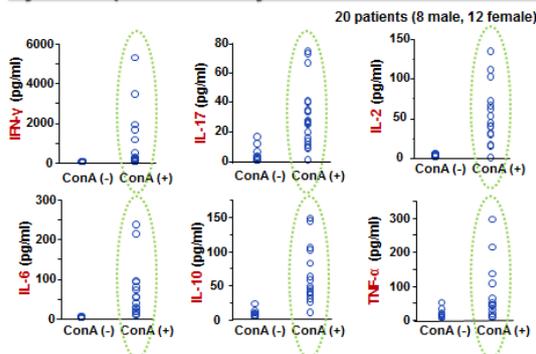
### 3. 研究の方法

ステロイド薬全身投与前の内因性ぶどう膜炎患者の末梢血単核球 (PBMC) をコンカナバリンAで刺激し、さらに各種濃度のベタメサゾンを追加し24時間培養する。上清のサイトカイン濃度をELISAまたはフローサイトメトリーで測定する。コンカナバリンAのみで刺激した場合のサイトカイン濃度と臨床データ (年齢、治療前視力、発症から治療開始までの期間、ステロイド薬総投与量・投与期間、漿液性網膜剥離消失までの期間、視力回復までの期間、再発・遷延の有無、髄液細胞数など) を比較し、疾患活動性を評価できる因子があるか検討する。また、コンカナバリンAに加えてベタメサゾンを追加した際の各サイトカインの抑制度と臨床データと比較し、ステロイド感受性を評価できるか検討する。更に、遷延型VKH病の再発時にも同様の実験を行い、初発患者との違い、臨床経過との相関を検討する。

### 4. 研究成果

- ① 初発VKH病患者について、コンカナバリンA刺激下で24時間培養したPBMCからは、IFN-gamma、IL-17、IL-2、IL-6、IL-10、TNF-alphaなどのサイトカインが検出された。

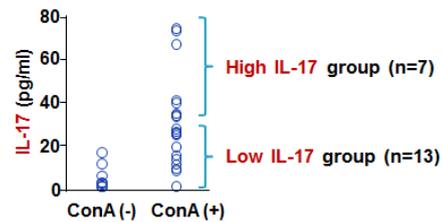
#### Cytokine production by ConA-stimulated PBMC



- ② これらの患者について IL-17 の濃度の中央値で IL-17 高値群または IL-17 低値群の二群に分けて臨床データと比較検討

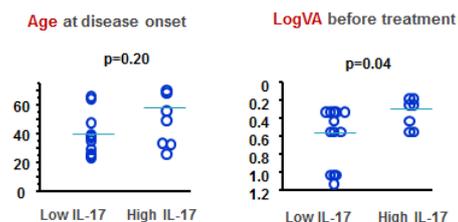
した。

#### IL-17 production by ConA-stimulated PBMC

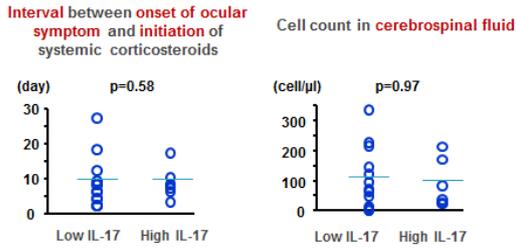


- ③ IL-17 の濃度が高い患者は低い患者と比較して、1) 発症時年齢が高い、2) 矯正視力が 1.0 以上に回復するまでの期間が長い、3) 矯正視力が 1.0 以上に回復するまでのステロイド薬総投与量が多いという特徴があった。しかし、過去の研究で活動性と予後と関連すると推測されている 1) 発症から治療開始 (採血) までの期間 2) 髄液細胞数とは関連はなかった。このことから、初発VKH病患者において、PBMCをコンカナバリンAで刺激した際のIL-17産生量は臨床経過を予測するマーカーとなる可能性が見出された。

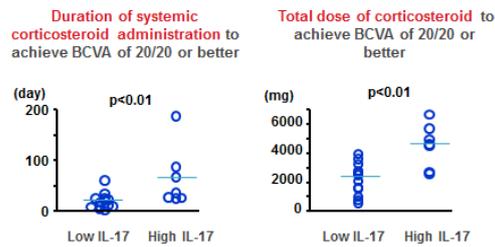
#### Clinical data: High IL-17 group vs. low IL-17 group



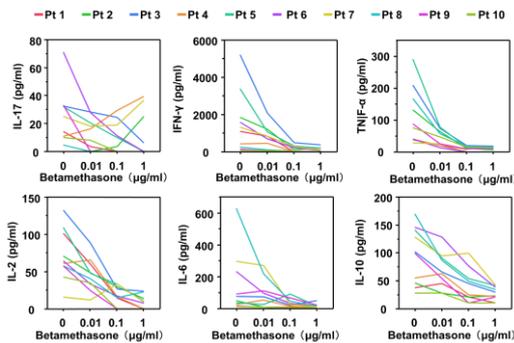
**Clinical data: High IL-17 group vs. low IL-17 group**



**Clinical data: High IL-17 group vs. low IL-17 group**



④ PBMCをコンカナバリンA刺激下でさらに各種濃度のベタメサゾンを追加し培養した際のサイトカイン産生を測定した。各サイトカインの産生は、ベタメサゾン添加によって著明に抑制されたが、IL-17の抑制率は患者によってばらつきがあった。



以上から、初発 VKH 病患者の PBMC の IL-17 産生を調べることによって、VKH 病の活動性を評価できる可能性が見いだされた。また、ベタメサゾンによる PBMC のサイトカイン産生抑制の検討からは、ステロイド感受性に関する意義のある結果はまだ得られていない。さらに、遷延型 VKH 病についても、再発時に同様の検討を行っているが、初発 VKH 病患者

との違い、経過との相関については現在検討中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

① Okunuki Y, Usui Y, Katai N, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H, Wakabayashi Y. Relation of intraocular concentrations of inflammatory factors and improvement of macular edema after vitrectomy in branch retinal vein occlusion. American Journal of Ophthalmology. 査読有 151, 2011, 610-616.

② Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H. Four cases of bilateral acute retinal necrosis with a long interval after the initial onset. British Journal of Ophthalmology. 査読有 95, 2011, 1251-1254.

③ Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, Kezuka T, Takeuchi M, Iwasaki T, Ohno A, Goto H. Increases of vitreous monocyte chemotactic protein 1 and interleukin 8 levels in patients with concurrent hypertension and diabetic retinopathy. Retina. 査読有 31, 2011, 1951-7.

④ Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H, Iwasaki T. Correlation of vascular endothelial growth factor with chemokines in the vitreous in diabetic retinopathy. Retina, 30 査読有 2010, 339-44.

[学会発表] (計 4 件)

① Yoko Okunuki. Cytokine analysis and visual prognosis of Vogt-Koyanagi-Harada disease. The 11<sup>th</sup> international ocular inflammation society congress and international assembly of ocular inflammation society. 2011.11.13~16. インド

② 奥貫 陽子, 臼井 嘉彦, 毛塚 剛司, 後藤 浩 Vogt-小柳-原田病の発症時年齢および性別と臨床像に関する検討 116 回日本眼科学会総会 2012.4.5-4.8

東京

東京医科大学・眼科・助教  
研究者番号：40459508

- ③ Yoko Okunuki, Yoshihiko Usui, Takeshi Kezuka, Masaru Takeuchi, Hiroshi Goto. Cytokine analysis to estimate the disease activity in Vogt-Koyanagi-Harada disease patients ARVO 2010. 2010.5.2-5.6. フロリダ
- ④ 奥貫 陽子、臼井 嘉彦、毛塚 剛司、竹内 大、後藤 浩 Vogt - 小柳 - 原田病患者の末梢血単核球 IL-17 産生とステロイド治療に対する反応の検討 第 114 回日本眼科学会総会 2010. 4. 15-18 名古屋

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

奥貫 陽子 (Okunuki Yoko)