

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：13401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659758

研究課題名(和文)再生医療を応用した新しい緑内障手術

研究課題名(英文)A new glaucoma surgery using regenerative medicine

研究代表者

稲谷 大(Inatani, Masaru)

福井大学・医学部・教授

研究者番号：40335245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：トラベクトミーは緑内障手術で最も広くおこなわれている手術であるが、過去に眼科の手術を受けた事がある眼では、結膜手術瘢痕があるために、手術成績が著しく悪いことが臨床研究であきらかになった。手術成績を改善する方法として、トラベクトミーの際の結膜切開デザインが重要であることが臨床研究であきらかになった。結膜上皮を再生して移植するウサギを使った動物実験で優れた術後成績が得られた。

研究成果の概要(英文)：Trabeculectomy is the most common glaucoma surgery in the world. Our clinical studies revealed that eyes with prior ocular surgery resulted in poorer surgical success because of surgical scarring in their conjunctiva. Our further clinical study suggests that the design of conjunctival incision during trabeculectomy is a critical factor for improving the surgical success. The transplantation of the regenerated conjunctival epithelium improved the surgical success for trabeculectomy in rabbit eyes that were associated with surgical scarring.

研究分野：緑内障

キーワード：トランスレーショナルリサーチ

1. 研究開始当初の背景

トラベクトミーは緑内障手術のゴールドスタンダードとして確立されているが、この手術の問題点として、過去の眼科手術による結膜瘢痕の存在によってその手術成績が大きく損なわれることが経験的に知られてきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、以下の3つの項目である。過去の眼科手術歴がトラベクトミーの手術成績を悪化させる因子なのかを証明すること、その臨床結果を反映する分子メカニズムを解析すること、結膜手術瘢痕のある症例に対して、結膜の再生医療を用いた治療法を創出すること、である。

3. 研究の方法

第1に、臨床研究として、トラベクトミーの前向き研究と後ろ向き研究をおこなった。術前の患者背景、これまでの手術の既往歴などの項目で手術成績の比較検討をおこなった。

第2に、結膜瘢痕を引き起こすサイトカインを同定するために、multiplex immunoassayにて網羅的に解析をおこなった。

第3に、結膜手術瘢痕を取り除き、代わりに再生した上皮組織に交換することによって、手術成績を改善させる動物実験をおこなった。

4. 研究成果

トラベクトミーの後ろ向き研究では、硝子体手術の既往歴のある症例、水晶体再建術の既往歴、すでにトラベクトミーの既往歴、血管新生緑内障、ぶどう膜炎続発緑内障、肉芽腫性ぶどう膜炎の合併症がトラベクトミーの不成功になるリスク因子であることがあきらかになった。前向き研究では、水晶体再建術既往眼と手術既往歴のない眼に対して、同一手順でトラベクトミーをおこなったところ、統計学的有意に、水晶体再建術既往眼の方がトラベクトミーの成績が悪いという結果になった。また、トラベクトミー単独手術とトラベクトミー+水晶体再建術との同時手術との成績を前向き比較した研究結果でも水晶体再建術をおこなった症例のほうが有意に成績が悪いという結果になった。以上の研究結果から、手術既往歴のある症例では、トラベクトミーの成績が悪いということが証明された。

トラベクトミーを予定している症例の前房水を採取し、サイトカインを解析したところ、monocyte chemotactic protein-1が水晶体再建術の既往眼で著しく上昇していることがわかった。水晶体再建術をおこなう症例の前房水を術前と術後とでそれぞれ1回ずつ採取し、monocyte chemotactic

protein-1の濃度を測定したところ、21例中、21例全例で術後の方が、monocyte chemotactic protein-1の濃度が上昇していることがわかった。ウサギにトラベクトミーをおこない、monocyte chemotactic protein-1を添加すると、プレブ内に単球が浸潤することがわかった。以上の結果から、水晶体再建術の既往眼では、炎症を惹起させる monocyte chemotactic protein-1が眼内で発現し、トラベクトミーの成績を悪化させる因子であることが示唆された。

白色日本ウサギを用いて、結膜をハサミで切開し、結膜手術瘢痕を作成した。その後、その結膜手術瘢痕のあるウサギ眼にマイトマイシン併用トラベクトミーをおこない、結膜弁の代わりに、抗炎症効果のある基底膜に培養した上皮細胞のシートを移植して、プレブを作成した。結膜弁でプレブを作成したコントロールと比べて有意にプレブが維持された。また、眼科手術の既往歴のある症例にトラベクトミーをおこなう際、円蓋部基底結膜切開でプレブを作成するよりも、輪部基底結膜切開でプレブを作成する方が、手術成績が有意に優れているという結果がえられた。

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17件)全て査読有り

Yokota S, Takihara Y, Inatani M. Limbus-versus fornix-based trabeculectomy for open-angle glaucoma eyes with prior ocular surgery: the collaborative bleb-related infection incidence and treatment study. *Scientific Reports*. 2015;5:9290.

Arimura S, Takamura Y, Takihara Y, Matsumura T, Tomomatsu T, Inatani M. Determinants of anterior chamber angle narrowing after mydriasis in the patients with cataract. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2015 253(2):307-312.

Inatani M, Takihara Y, Takamura Y. Management of Neovascular Glaucoma. *Expert Review of Ophthalmology* 2014;9(1) 33-42.

Yamamoto T, Sawada A, Mayama C, Araie M, Ohkubo S, Sugiyama K, Kuwayama Y, The Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study Group. The 5-year Incidence of Bleb-related Infection and Its Risk Factors Following Filtering Surgeries with Adjunctive

Mitomycin C: CBIITS 2. Ophthalmology 2014;121(5):1001-1006.

Kojima S, Inatani M, Shobayashi K, Haga, A, Inoue T, Tanihara H. Risk factors for hyphema after trabeculectomy with mitomycin C. Journal of Glaucoma 2014;23(5):307-311.

Iwao K, Inatani M, Seto T, Takihara Y, Ogata-Iwao M, Okinami S, Tanihara H. Long-term outcomes and prognostic factors for trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma: a retrospective cohort study. Journal of Glaucoma 2014;23(2):88-94.

Takihara Y, Inatani M, Ogata-Iwao M, Kawai M, Inoue T, Iwao K, Tanihara H. Prospective clinical study of trabeculectomy for open-angle glaucoma in phakic vs pseudophakic eyes after phacoemulsification. JAMA Ophthalmology 2014;132(1):69-76.

Awai-Kasaoka N, Inoue T, Inatani M, Takihara Y, Ogata-Iwao M, Tanihara H. Study on prognostic factor in trabeculectomy with mitomycin C having history of previous glaucoma surgery. Japanese Journal of Ophthalmology 2013 57(6):514-519.

Yamamoto T, Kuwayama Y, Kano K, Sawada A, Shoji N for the Study Group for the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection. Clinical features of bleb-related infection: a 5-year survey in Japan. Acta Ophthalmologica 2013;91(7):619-624.

Yamamoto T, Kuwayama Y, Nomura E, Tanihara H, Mori K & The Study for the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection. Change in visual acuity and intra-ocular pressure following bleb-related infection: the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection Report 2. Acta Ophthalmologica 2013;91(6):420-426.

Haga A, Inatani M, Shobayashi K, Kojima S, Inoue T, Tanihara H. Risk factors for choroidal detachment after trabeculectomy with mitomycin C. Clinical Ophthalmology 2013;7:1417-1421.

Ogata-Iwao M, Inatani M, Takihara Y, Inoue T, Iwao K, Tanihara H. A Prospective Comparison between Trabeculectomy with Mitomycin C and Phacotrabeculectomy with Mitomycin C. Acta Ophthalmologica 2013;91(6):500-501.

Kameda T, Inoue T, Inatani M, Tanihara H, Japanese Phaco-Goniosynechialysis Multicenter Study Group. Long-term efficacy of goniosynechialysis combined with phacoemulsification for primary angle closure. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2013;251(3):825-830.

Kawai M, Inoue T, Inatani M, Tsuboi N, Shobayashi K, Matukawa A, Yoshida A, Tanihara H. Elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous humor after phacoemulsification. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2012;53(13):7951-7960.

Inoue T, Kawaji T, Inatani M, Kameda T, Yoshimura N, Tanihara H. Simultaneous increases in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor of pseudophakic glaucomatous eyes. Journal of Cataract & Refractive Surgery 2012;38(8):1389-1397.

Kameda T, Inoue T, Inatani M, Fujimoto T, Honjo M, Kasaoka N, Inoue-Mochita M, Yoshimura N, Tanihara H. The effect of Rho-associated protein kinase inhibitor on monkey Schlemm's canal endothelial cells. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2012 53(6):3092-3103.

Inoue T, Inatani M, Takihara Y, Awai-Kasaoka N, Ogata-Iwao M, Tanihara H. Prognostic risk factors for failure of trabeculectomy with mitomycin C after vitrectomy. Japanese Journal of Ophthalmology 2012 56(5):464-469.

[学会発表](計9件)

稲谷 大 血管新生緑内障 糖尿病眼合併症 近未来展望(眼科) 第20回日本糖尿病眼学会総会 平成27年3月6-8日 東京都 ソラシティ

Inatani M, Yokota S, Takihara Y. Comparison of limbus-based vs fornix-based trabeculectomy in surgical success for open-angle glaucoma eyes with prior ocular surgery: The Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study. The 2nd Asia-Pacific Glaucoma Congress (APGC), Convention center, Hong Kong, China, 2014 September 26-28.

稲谷 大、濾過胞感染研究班 濾過胞感染多施設共同研究班報告 -データの2次利用解析- 第25回日本緑内障学会 平成26年9月19-21日 大阪市 国際会議場

稲谷 大 2.濾過手術の術式選択 1)トラベ
クレクトミー 第25回日本緑内障学会 平
成26年9月19-21日 大阪市 国際会議場
Inatani M. How effective are
trabeculotomy or other canal surgery for
adult glaucoma? World Ophthalmology
Congress 2014, Tokyo Forum, Tokyo, Japan,
2014 April 1-6.

稲谷 大 緑内障手術における組織侵襲と
その対策 第23回日本眼科学会総会 平成
26年4月1-6日 東京都 国際フォーラム

稲谷 大 緑内障インプラント手術 眼科
手術update 2013 第67回日本臨床眼科学会
平成25年10月31日-11月3日 横浜市 パ
シフィコ横浜

稲谷 大 トラベクロトミーの歴史と手術
成績 第36回日本眼科手術学会総会 平成
25年1月25-27日 福岡市 国際会議場

稲谷 大 緑内障病型と手術適応 第66回
日本臨床眼科学会 平成24年10月25-28日
京都市 国際会議場

〔図書〕(計3件)

稲谷 大 緑内障(手術療法)今日の治療指
針 2013年版 2013:1257 医学書院 東京

稲谷 大 血管新生緑内障 眼科疾患最新
の治療 2013-2015 2013:154-155 南江堂
東京

稲谷 大 緑内障濾過手術 眼科
2013:55(11):1332-1339 金原出版 東京

〔その他〕

ホームページ等

福井大学眼科研究内容紹介

<http://ganka-fukuimed.jp/class/pages/kenkyu.html>

福井大学眼科研究業績

<http://ganka-fukuimed.jp/class/pages/gyouseki.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

稲谷 大 (INATANI Masaru)

福井大学・医学部・教授

研究者番号: 40335245