

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791826

研究課題名(和文)天然由来抗酸化色素によるぶどう膜炎軽症化の検討

研究課題名(英文)Efficacy of naturally-derived anti-oxidant pigments on uveitis model

研究代表者

水内 一臣 (Mizuuchi, Kazuomi)

北海道大学・大学病院・医員

研究者番号：80598780

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)：6週齢ルイスラットにエキノクローム溶液 0.1, 1.0, 10 mg/kg 腹腔内投与し、エキノクローム投与群と非投与群とした。同時にリポ多糖(LPS)を皮下注射して、EIUを誘導した。24時間後、前房水の炎症細胞数はエキノクローム投与群で有意に減少し、かつ用量依存的であった。同様に前房水の蛋白濃度も投与群で有意に減少しており、かつその効果は用量依存的であった。前房水では炎症性サイトカイン TNF-alphaも有意に低値であり、やはり用量依存的であった。免疫組織学的検討では、ぶどう膜の活性酸素は投与群で有意に減少しており、NF-kappaB の核内移行も抑制されていた。

研究成果の概要(英文)：Lewis rats were treated with 0.1, 1.0, or 10mg/kg of echinochrome systemically. Then, lipopolysaccharide (LPS) was injected into rats to induce endotoxin-induced uveitis (EIU). The numbers of aqueous cells, protein levels, and TNF-alpha concentrations were significantly decreased in echinochrome-treated rats compared with untreated rats in 24 hours. It was in a dose-dependent decrease. Immunohistochemical examination showed that reactive oxygen species (ROS) and NF-kappaB signals were decreased in iris/ciliary body.

研究分野：眼科学

キーワード：エキノクローム ぶどう膜炎

1. 研究開始当初の背景

ぶどう膜炎は、先進国においては 40 歳以上の中途失明原因の約 10%を占める疾患である。その多くがベーチェット病や炎症性腸疾患などの膠原病または類縁疾患に起因する。

これまでぶどう膜炎の治療には主としてステロイド薬、消炎鎮痛薬 (NSAIDs)、免疫抑制薬が用いられてきた。しかし日常臨床では現行治療で重篤な視力障害に陥る例をしばしば経験する。また全身的副作用により治療を中断せざるを得ないことも多い。

炎症性眼疾患の発症には酸化ストレス経路が関与しており、抗酸化作用物質によるぶどう膜炎の抑制に着目した。我々の研究グループではぶどう膜炎の病態解明、新しい治療法の開発のため、ぶどう膜炎の動物モデルとして、外毒素による非特異的前眼部炎症のモデルである「エンドトキシン誘導ぶどう膜炎モデル (EIU)」と自己免疫性汎ぶどう膜炎のモデルである「実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU)」を用いて基礎研究を行ってきた。

エキノクロームはウニ外殻由来の天然色素であり、強力なフリーラジカルスカベンジャー作用を持つことが知られている。しかし、炎症性疾患に対する効果は全く不明である。また、フコキサンチンはワカメやヒジキ、昆布類などの褐藻類に含まれる赤褐色のカルテノイド色素であり、酸素と結合しやすいという特徴を有し、エキノクローム同様フリーラジカルスカベンジャー作用を持つ。

2. 研究の目的

エキノクロームおよびフコキサンチンがぶどう膜炎モデルを軽症化できるか検討する。

3. 研究の方法

6 週齢ルイスラットに胃管を用いて 5 日間エキノクローム溶液 0.1, 1.0, 10 mg/kg 腹腔内投与し、エキノクローム投与群と非投与群を作成する。同時にリポ多糖 (LPS) を皮下注射して、EIU を誘導する。

24 時間後に眼内から前房水を採取して各種サイトカインを測定するとともに、眼球を免疫組織的に検討する。

4. 研究成果

24 時間後、前房水の炎症細胞数はエキノクローム投与群で有意に減少し、かつ用量依存的であった。同様に前房水の蛋白濃度も投与群で有意に減少しており、かつその効果は用量依存的であった。前房水では炎症性サイトカイン TNF-alpha も有意に低値であり、やはり用量依存的であった。

ぶどう膜の活性酸素は投与群で有意に減少しており、NF-kappaB の核内移行も抑制されていた。

なおフコキサンチンのぶどう膜炎に対する効果は現在検討中である。

<考察>

活性酸素は IkappaB キナーゼ (IKK) を活性化して IkappaB を分解・活性化し、炎症を惹起する。エキノクロームはその強力な抗酸化作用で活性酸素を消去し、転写因子 NF-kappaB 活性化を抑制する。その結果、エキノクロームにより急性ぶどう膜炎モデルが軽症化したと考えられた。

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 7 件)

1. Dong Z, Iwata D, Kitaichi N, Takeuchi M, Sato M, Endo N, Iwabuchi K, Ando R, Fukuhara J, Kinoshita S, Lennikov A, Kitamura M, Mizuuchi K, Kanda A, Noda K, Namba K, Yamagishi S, Ohno S, Ishida S. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of glyceraldehyde derived-advanced glycation end product formation. J Leukoc Biol. 2014; 96: 1077-1085、査読有
2. Lennikov A, Kitaichi N, Noda K,

- Mizuuchi K, Ando R, Dong Z, Fukuhara J, Kinoshita S, Namba K, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with the sea urchin pigment echinochrome in rats. *Mol Vis*. 2014; 20: 171-177、査読有
3. 水内一臣、南場研一. 【眼科診療指針のパラダイムシフト】ぶどう膜ペーチェット病の薬物療法. *眼科*. 56: 225-229, 2014、査読有
 4. 水内一臣、北市伸義. ステロイド薬の使い方の基本 - 眼炎症 (ぶどう膜炎、強膜炎) の治療指針. *あたらしい眼科*. 31: 1273-1277, 2014、査読有
 5. Mizuuchi K, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Ishida S, Ohno S. Trabecular meshwork depigmentation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2013; 57: 245-251、査読有
 6. Takemoto Y, Namba K, Mizuuchi K, Ohno S, Ishida S. Two cases of subfoveal choroidal neovascularization with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23: 255-257、査読有
 7. Iwata D, Namba K, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between elevation of serum antinuclear antibody titre and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behçet's disease with infliximab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 250: 1081-1087、査読有

〔学会発表〕 (計 25 件)

1. 廣岡季里子、齋藤 航、南場研一、水内一臣、宇野友絵、田川義晃、齋藤理幸、野田航介、石田 晋. フォクト・小柳・原田病におけるステロイド全身投与後におけるLSFGを用いた波形解析、第53回日本

網膜硝子体学会総会・第31回日本眼循環学会合同学会、大阪国際会議場 (大阪市)、2014/11/28-30

2. 岩田大樹、南場研一、櫻井友梨、新明康弘、水内一臣、田川義晃、岡田耕平、豊嶋崇徳、石田 晋. 成人T細胞白血病の網膜下浸潤後に網膜外層症を呈した1例、第68回日本臨床眼科学会、神戸ポートピアホテル、神戸国際展示場 (神戸市)、2014/11/13-16
3. 田川義晃、大口剛司、野田航介、岩田大樹、水内一臣、田川義継、石田 晋. BUT短縮型ドライアイの寒冷刺激によるシルマー試験の検討、第68回日本臨床眼科学会、神戸ポートピアホテル、神戸国際展示場 (神戸市)、2014/11/13-16
4. Kitaichi N, Lennikov A, Noda K, Mizuuchi K, Namba K, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with the sea urchin pigment echinochrome. 16th International Conference on Behçet's disease, Cite Internationale Universitaire de Paris (Paris, France), 2014/9/18-20
5. Namba K, Mizuuchi K, Takemoto Y, Tagawa Y, Uno T, Fukuhara T, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S. The appearance of antibodies to infliximab in the course of infliximab administration in Behçet's disease. 16th International Conference on Behçet's disease, Cite Internationale Universitaire de Paris (Paris, France), 2014/9/18-20
6. 北尾仁奈、大口剛司、岩田大樹、水内一臣、野村友希子、田川義継、石田 晋. 眼所見を中心に粘膜病変のみ呈したStevens-Johnson症候群の1例、第161回北海道眼科集談会、北海道大学医学部臨床大講堂 (札幌市)、2014/9/13
7. 櫻井友梨、南場研一、水内一臣、宇野友絵、乃村俊史、大野重昭、石田 晋. 尋常性乾癬に伴う難治性ぶどう膜に対し

- インフリキシマブ治療が奏効した 1 例、フォーサム 2014、東京国際フォーラム (東京都) 2014/7/4-6
8. Mizuuchi K, Namba K, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between ocular inflammatory attacks and serum trough level of infliximab or serum concentration of cytokines in the clinical course of behcet' s disease patients with infliximab treatment. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting: Orange County Convention Center (Florida, USA) ; 2014/5/4-8
 9. Tagawa Y, Namba K, Mizuuchi K, Takemoto Y, Uno T, Fukuhara T, Hirooka K, Ohno S, Kitaichi K, Ishida S. Choroidal thickening prior to anterior recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. 12th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress/ 2nd International Assembly of Ocular Inflammation Societies/ 27th Spanish Uveitis Study Group Meeting, VALENCIA CONFERENCE CENTRE (Valencia, Spain) : 2014/2/27-3/1
 10. Uno T, Namba K, Saito W, Mizuuchi K, Fukuhara T, Tagawa Y, Kanda A, Ishida S. A case of acute zonal occult outer retinopathy complicated by uveitis. 12th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress/ 2nd International Assembly of Ocular Inflammation Societies/ 27th Spanish Uveitis Study Group Meeting, VALENCIA CONFERENCE CENTRE (Valencia, Spain) : 2014/2/27-3/1
 11. 宇野友絵、南場研一、齋藤 航、水内一臣、福原崇子、田川義晃、石田 晋. ぶどう膜炎を合併した急性帯状潜在性網膜外層症の 1 例、第 67 回日本臨床眼科学会、パシフィコ横浜 (横浜市)、2013/10/31-11/3
 12. 水内一臣、南場研一、齋藤 航、堀江幸弘、田川義晃、宇野友絵、竹本裕子、福原崇子、北市伸義、石田 晋. ぶどう膜炎に続発した血管増殖性網膜腫瘍の 2 症例、第 67 回日本臨床眼科学会、パシフィコ横浜 (横浜市)、2013/10/31-11/3
 13. 田川義晃、北市伸義、大口剛司、山本哲平、水内一臣、田川義継、石田 晋. ドライアイ患者の角膜痛覚に対するレバミピド点眼の効果、第 67 回日本臨床眼科学会、パシフィコ横浜 (横浜市)、2013/10/31-11/3
 14. 田川 義晃、南場 研一、水内一臣、宇野友絵、加瀬 諭、福原 崇子 齋藤 航、石田 晋. 両眼に多発性脈絡膜腫瘍を呈した NK 細胞リンパ腫の一例、第 31 回眼腫瘍学会、高知市総合あんしんセンター (高知市)、2013/9/14-15
 15. 浦木健彦、水内一臣、南場研一、齋藤 航、宇野友絵、田川義晃、福原崇子、石田 晋. ステロイドパルス療法が奏功した relentless placoid chorioretinitis の 1 例、第 160 回北海道眼科集談会、札幌プリンスホテル国際館パミール (札幌市)、2013/8/24
 16. 鈴木佳代、大口剛司、山本哲平、水内一臣、田川義継、石田 晋. 角膜穿孔をかきたアcantアメーバ角膜炎の 1 例、第 160 回北海道眼科集談会、札幌プリンスホテル国際館パミール (札幌市)、2013/8/24
 17. 田川義晃、南場研一、齋藤 航、水内一臣、北市伸義、大野重昭、石田 晋. 脈絡膜新生血管を合併しベバシズマブ硝子体注射を要した小児原田病の 1 例、フォーサム 2013 大阪、大阪国際会議場 (大阪市)、2013/7/12-14
 18. Hase K, Namba K, Saito W, Takemoto Y, Mizuuchi K, Ohno S, Ishida S. A Case of tuberculous endophthalmitis International Workshop on Granulomatous Uveitis and Ocular Behcet' s disease and Asia-Pacific Intraocular Inflammation Study Group、

- Han-Hsien International Hotel
(Kaohsiung, Taiwan) ;2013/4/12-14
19. 竹本裕子、南場研一、水内一臣、橋本勇希、宇野友絵、北市伸義、大野重昭、石田 晋. Vogt-小柳-原田病の前眼部炎症再発時における脈絡膜循環障害、第 66 回日本臨床眼科学会、国立京都国際会館 (京都市)、2012/10/25-28
 20. 竹本裕子、新田卓也、南場研一、水内一臣、宇野友絵、大口剛司、新明康弘、陳進輝、石田 晋. 隅角結節を伴う続発緑内障の臨床像、第 23 回緑内障学会、ホテル日航金沢 (金沢市)、2012/9/28-30
 21. 櫻井友梨、南場研一、水内一臣、竹本裕子、宇野友絵、及村俊史、大野重昭、石田 晋. 尋常性感癩に伴う難治性ぶどう膜炎に対しインフリキシマブ治療が奏功した 1 例、第 159 回北海道眼科集談会、旭川ターミナルホテル (旭川市)、2012/9/8
 22. 田川義晃、南場研一、水内一臣、竹本裕子、北市伸義、大野重昭、石田 晋. 網膜色素上皮裂孔および漿液性網膜剥離を伴ったぶどう膜炎、第 46 回眼炎症学会、パシフィコ横浜 (横浜市)、2012/7/14-16
 23. Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between development of antinuclear antibody titre and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behçet's disease with infliximab. 15th International Conference on Behçet's Disease、pacifico Yokohama (Yokohama, Japan) : 2012/7/13-15
 24. Takemoto Y, Namba K, Kitaichi N, Mizuuchi K, Ohno S, Ishida S. Effects of Infliximab Therapy in Behçet's disease. 15th International Conference on Behçet's Disease、pacifico Yokohama (Yokohama, Japan) : 2012/7/13-15
 25. 水内一臣、南場研一、北市伸義、堀江幸

弘、岩田大樹、石田 晋、大野重昭. Vogt-小柳-原田病における隅角色素脱失 (大野徴候) の検討、第 116 回日本眼科学会、東京国際フォーラム (東京都)、2012/4/5-8

[その他]

北海道大学大学院医学研究科眼科学分野ホームページ

<http://eye.med.hokudai.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水内 一臣 (MIZUUCHI KAZUOMI)

北海道大学・北海道大学病院・医員

研究者番号 : 80598780

(2) 研究分担者

なし