

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462713

研究課題名(和文) 緑内障の篩状板構造解析と遺伝子解析による治療評価法の開発

研究課題名(英文) Analysis of Lamina Cribrosa Structure and Genome in Glaucomatous Eyes and Development of Therapy Evaluation

研究代表者

赤木 忠道 (AKAGI, TADAMICHI)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：30580112

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：眼圧下降治療に伴って篩状板の形状変化が生じることを確認できた。緑内障手術後の篩状板形状変化は、眼圧下降度、年齢、緑内障の重症度、術前の篩状板後方変位の程度と関連を認めた。強度近視の緑内障では篩状板のみならず乳頭周囲の強膜にも多彩な形状変化が生じていることを明らかにした。このことは眼圧依存性の高い眼球内の部位が症例によって異なることを示唆する。緑内障関連遺伝子の一つとして知られるCDKN2B-AS1は、強度近視の緑内障に対しては少なくともオッズ比1.70以上の関与が無いことを確認し、このことから強度近視眼では非強度近視眼とは緑内障発症に関与する因子が異なる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：The change in lamina cribrosa (LC) depth after intraocular pressure (IOP) reduction was confirmed. It was associated with IOP change, age, severity of glaucomatous optic neuropathy, and baseline LC depth. We further found that some eyes with high myopia and high IOP could change their eyeball shape as a response to IOP reduction. Deformed eyeball shape might be affected by high IOP and IOP reduction might reduce scleral deformation in highly myopic eyes with high IOP. We could not detect a significant association between rs4977756 of CDKN2B-AS1 and POAG in a Japanese cohort with high myopia, which suggests that the odds ratio of developing POAG for rs4977756 would not exceed 1.70.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 眼圧下降 篩状板 強度近視 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

今まで生体下では詳細に観察できなかった篩状板が波長走査型光干渉断層計 (swept source optical coherence tomography: SS-OCT) によって、篩状板孔が補償光学適用走査レーザー検眼鏡 (adaptive optics scanning laser ophthalmoscope: AO-SLO) によって近年生体下で観察できるようになってきた。緑内障の発症・進行には高眼圧以外に様々な要因が関与する多因子疾患と考えられており、近年のゲノムワイド関連解析によっていくつかの緑内障発症に関わる感受性遺伝子の報告がされているが、どのように関与しているのかは不明な点が多い。

2. 研究の目的

眼圧下降治療の篩状板形態に与える影響とその視野障害抑制効果との関係を SS-OCT と AO-SLO を用いて検討し、眼圧コントロール良好にもかかわらず視野障害が進行する緑内障眼における遺伝因子の関与を検討することにより、眼圧下降治療の評価法を新規に確立すること。

3. 研究の方法

緑内障手術前後で SS-OCT と AO-SLO を用いて篩状板及び篩状板孔の形状を三次元的に解析する。それら形態変化と関連の深い患者背景因子を検討し、さらにその後の視野障害の進行程度を組み合わせることで篩状板形態変化が視野障害進行抑制に及ぼす影響を解明し、術後の篩状板形態変化が治療効果を予測可能かどうかを検討する。また、術後の篩状板形状変化程度と視野障害進行の有無に緑内障感受性遺伝子のデータを組み合わせることで、視野障害進行抑制に対する眼圧依存性の程度を遺伝因子からある程度予測可能であるかを検証する。

4. 研究成果

(1) 眼圧下降治療に伴って篩状板の形状変化が生じることを再確認できた。緑内障手術後の篩状板形状変化は、眼圧下降度、年齢、緑内障の重症度、術前の篩状板後方変位の程度と関連を認めた。

(2) 強度近視の緑内障眼では篩状板のみならず乳頭周囲の強膜にも多彩な形状変化が生じていることを明らかにした。このことは眼圧依存性の高い眼球内の部位が症例によって異なることを示唆する。

(3) 緑内障関連遺伝子の一つとして知られる CDKN2B-AS1 は、強度近視の緑内障に対し

ては少なくともオッズ比 1.70 以上の関与が無いことを確認し、このことから強度近視眼では非強度近視眼とは緑内障発症に関与する因子が異なる可能性が考えられた。

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 26 件)

Akagi T, Uji A, Yoshimura N: Glaucoma Tube Changes After Suture Lysis Assessed by High-Resolution Anterior Segment Optical Coherence Tomography. JAMA Ophthalmol. 査読有, 134(2): e153674, 2016
doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.3674.

Akagi T, Nakano E, Nakanishi H, Uji A, Yoshimura N: Transient Ciliochoroidal Detachment After Ab Interno Trabeculotomy for Open-Angle Glaucoma: A Prospective Anterior-Segment Optical Coherence Tomography Study. JAMA Ophthalmol. 査読有, 134(3): 304-311, 2016
doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5765.

Yamada H, Akagi T, Nakanishi H, Ikeda HO, Kimura Y, Suda K, Hasegawa T, Yoshikawa M, Iida Y, Yoshimura N: Microstructure of Peripapillary Atrophy and Subsequent Visual Field Progression in Treated Primary Open-Angle Glaucoma. Ophthalmology. 査読有, 123(3): 542-551, 2016
doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.061.

Hasegawa T, Akagi T, Hangai M, Yamada H, Suda K, Kimura Y, Nakanishi H, Ikeda HO, Yoshimura N: Structural dissociation of optic disc margin components with optic disc tilting: a spectral domain optical coherence tomography study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 査読有 2016 ;254(2):343-349.
doi: 10.1007/s00417-015-3210-0.

Nakanishi H, Akagi T, Hangai M, Kimura Y, Suda K, Hasegawa T, Yamada H, Yoshikawa M, Morooka S, Ikeda HO, Yoshimura N: Effect of Axial Length on Macular Ganglion Cell Complex Thickness

and on Early Glaucoma Diagnosis by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*. 査読有、2015 Nov 6.

Kimura Y, Akagi T, Miyake M, Yamashiro K, Yoshikawa M, Yamada H, Hasegawa T, Suda K, Nakanishi H, Ikeda HO, Gotoh N, Hangai M, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Yoshimura N: Association between the *CDKN2B-AS1* gene and primary open angle glaucoma with high myopia in Japanese patients. *Ophthalmic Genet*. 査読有、2: 1-3, 2015

Suda K, Hangai M, Akagi T, Noma H, Kimura Y, Hasegawa T, Yamada H, Yoshikawa M, Nakanishi H, Ikeda HO, Yoshimura N: Comparison of Longitudinal Changes in Functional and Structural Measures for Evaluating Progression of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 査読有、56(9): 5477-5484, 2015
doi: 10.1167/iovs.15-16704.

Akagi T, Yoshikawa M, Nakanishi H, Yoshimura N: A Case of WAGR Syndrome in Association with Developmental Glaucoma Requiring Bilateral Baerveldt Glaucoma Implants and Subsequent Tube Repositioning. *Clin Ophthalmol*. 査読有、15(9):1081-1084, 2015

Hasegawa T, Akagi T, Yoshikawa M, Suda K, Yamada H, Kimura Y, Nakanishi H, Miyake M, Unoki N, Ikeda HO, Yoshimura N: Microcystic Inner Nuclear Layer Changes and Retinal Nerve Fiber Layer Defects in Eyes with Glaucoma. *PLoS One*. 査読有、10(6): e0130175, 2015

Nakanishi H, Akagi T, Hangai M, Kimura Y, Suda K, Kumagai KK, Morooka S, Ikeda HO, Yoshimura N: Sensitivity and specificity for detecting early glaucoma in eyes with high myopia from normative database of macular ganglion cell complex thickness obtained from normal non-myopic or highly myopic Asian eyes.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 査読有、253(7): 1143-1152, 2015
doi: 10.1007/s00417-015-3026-y

Kimura Y, Akagi T, Hangai M, Takayama K, Hasegawa T, Suda K, Yoshikawa M, Yamada H, Nakanishi H, Unoki N, Ikeda HO, Yoshimura N: Lamina cribrosa defects and optic disc morphology in primary open angle glaucoma with high myopia. *PLoS One*. 査読有、9(12):e115313, 2014
doi: 10.1371/journal.pone.0115313.

Hata M, Miyamoto K, Oishi A, Makiyama Y, Gotoh N, Kimura Y, Akagi T, Yoshimura N: Comparison of optic disc morphology of optic nerve atrophy between compressive optic neuropathy and glaucomatous optic neuropathy. *PLoS One*. 査読有、9(11): e112403, 2014
doi: 10.1371/journal.pone.0112403.

Yamada H, Hangai M, Nakano N, Takayama K, Kimura Y, Miyake M, Akagi T, Ikeda HO, Noma H, Yoshimura N: Asymmetry analysis of macular inner retinal layers for glaucoma diagnosis. *Am J Ophthalmol*. 査読有、158(6):1318-1329.e3, 2014
doi: 10.1016/j.ajo.2014.08.040.

Horii T, Murakami T, Akagi T, Uji A, Ueda-Arakawa N, Nishijima K, Yoshimura N: Optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces is related to recurrent diabetic macular edema after triamcinolone. *Retina*. 査読有、35(2): 264-71, 2015
doi: 10.1097/IAE.0000000000000282.

Sigal IA, Wang B, Strouthidis NG, Akagi T, Girard MJ: Recent advances in OCT imaging of the lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol*. 査読有、98:ii34-9, 2014
doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304751.

Hosoda Y, Akagi T, Yoshimura N: Two cases of malignant glaucoma unresolved by pars plana vitrectomy. *Clin Ophthalmol*. 査読有、8:677-9, 2014

Hangai M, Ikeda HO, Akagi T, Yoshimura N: Paracentral scotoma in glaucoma detected by 10-2 but not by 24-2 perimetry. Jpn J Ophthalmol. 査読有、58(2):188-96, 2014

Yoshikawa M, Akagi T, Hangai M, Ohashi-Ikeda H, Takayama K, Morooka S, Kimura Y, Nakano N, Yoshimura N: Alterations in the neural and connective tissue components of glaucomatous cupping after glaucoma surgery using swept-source optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有、55(1):477-84, 2014

Nishijima K, Murakami T, Hirashima T, Uji A, Akagi T, Horii T, Ueda-Arakawa N, Muraoka Y, Yoshimura N: HYPERREFLECTIVE FOCI IN OUTER RETINA PREDICTIVE OF PHOTORECEPTOR DAMAGE AND POOR VISION AFTER VITRECTOMY FOR DIABETIC MACULAR EDEMA. Retina. 査読有、34(4):732-40, 2013

Muraoka Y, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Horii T, Ueda-Arakawa N, Yoshikawa M, Tsujikawa A, Yoshimura N: ASSOCIATION BETWEEN RETINAL VENULAR DILATION AND SEROUS RETINAL DETACHMENT IN DIABETIC MACULAR EDEMA. Retina. 査読有、34(4): 725-31, 2013

Kimura Y, Hangai M, Matsumoto A, Akagi T, Ikeda HO, Ohkubo S, Sugiyama K, Iwase A, Araie M, Yoshimura N: Macular structure parameters as an automated indicator of paracentral scotoma in early glaucoma. Am J Ophthalmol. 査読有、156(5): 907-917, 2013

Takayama K, Hangai M, Kimura Y, Morooka S, Nukada M, Akagi T, Ikeda HO, Matsumoto A, Yoshimura N: Three Dimensional Imaging of the Lamina Cribrosa Defects in Glaucoma Using Swept-source Optical Coherence

Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有、54(7): 4798-807, 2013

Nakano N, Hangai M, Noma H, Nukada M, Mori S, Morooka S, Takayama K, Kimura Y, Ikeda HO, Akagi T, Yoshimura N: Macular Imaging in Highly Myopic Eyes With and Without Glaucoma. Am J Ophthalmol. 査読有、156(3): 511-23, 2013

Akagi T, Hangai M, Kimura Y, Ikeda HO, Nonaka A, Matsumoto A, Akiba M, Yoshimura N: Peripapillary Scleral Deformation and Retinal Nerve Fiber Damage in High Myopia Assessed with Swept-Source Optical Coherence Tomography. Am J Ophthalmol. 査読有、155(5): 927-936, 2013

Takayama K, Ooto S, Hangai M, Ueda-Arakawa N, Yoshida S, Akagi T, Ikeda HO, Nonaka A, Hanebuchi M, Inoue T, Yoshimura N: High-Resolution Imaging of Retinal Nerve Fiber Bundles in Glaucoma Using Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy. Am J Ophthalmol. 査読有、155(5): 870-881, 2013

Nukada M, Hangai M, Mori S, Takayama K, Nakano N, Morooka S, Ikeda HO, Akagi T, Nonaka A, Yoshimura N: Imaging of Localized Retinal Nerve Fiber Layer Defects in Preperimetric Glaucoma Using Spectral-domain Optical Coherence Tomography. J Glaucoma. 査読有、23(3): 150-9, 2014

〔学会発表〕(計 9 件)
APAO 2015. 4.1-4, Guangzhou 広州, China
Akagi T: En Face Lamina Cribrosa Geometry in Glaucoma: Color Photography, cSLO and Adaptive Optics (Symposia)

ARVO 2014. 5.4-8, Orlando, USA
Akagi T, Yamada H, Ikeda HO, Unoki N, Nakanishi H, Yoshimura N: Trabeculectomy ab externo Combined with Sinusotomy and with or without Removal of Schlemm's canal endothelium for Primary Open Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma

第 39 回日本眼科手術学会 2016.1.29 博多、
赤木忠道：インストラクションコース、トラ
ベクトミーを極める：適応とテクニック、
トラベクトーム®

第 26 回日本緑内障学会 2015.9.11 名古屋、
赤木忠道：近視および強度近視眼緑内障の構
造と機能を解明する（シンポジウム）近視と
強度近視緑内障眼の画像

日本眼科学会総会 2015.4.16 札幌、赤木忠
道、吉川宗光、中西秀雄、池田華子、諸岡諭、
熊谷京子、吉村長久：バルベルト緑内障イン
プラント術後にチューブ位置調整を要した
発達緑内障の一例

第 25 回日本緑内障学会、大阪、2014.9.19. 赤
木忠道、長谷川智子、中西秀雄、鶴木則之、
池田華子、木村友剛、須田謙史、山田裕史、
吉川宗光、吉村長久：緑内障眼における網膜
内顆粒層の microcyst 様変化（English
Session 優秀演題賞）

第 120 回京都眼科学会、京都、2014.6.1
赤木忠道：緑内障眼の篩状板画像解析で分か
ってきたこと（宿題報告）

第 118 回日本眼科学会、東京、2014.4.3-6
赤木忠道、中西秀雄、鶴木則之、池田華子、
木村友剛、須田謙史、長谷川智子、山田裕史、
吉川宗光、吉村長久：Trabectome と
Trabectotomy の術後前房フレア値の検討

第 67 回日本臨床眼科学会、横浜、
2013.10.31-11.2. 赤木忠道、山田裕史、板谷
正紀、池田華子、鶴木則之、木村友剛、長谷
川智子、須田謙史、吉川宗光、吉村長久：開
放隅角緑内障および落屑緑内障に対するト
ラベクトミーの手術成績

〔図書〕(計 8 件)

赤木忠道：眼科手術、Vol.28.No4.
Page489-493(2015.10)

赤木忠道：臨床眼科、第 69 巻 11 号（2015
年増刊号）

赤木忠道：眼科グラフィック誌、特集
保存版 OCT 画像アトラス（緑内障編）。
-第 4 巻 5 号。Page474-479(2015.10)

赤木忠道：眼科手術、メディカル葵出
版、28(1): 72-76, 2015

赤木忠道：眼科手術、メディカル葵出版、
27(4): 506-510, 2014

狩野廉、赤木忠道、宮崎勝徳、真鍋伸一：
眼科手術、メディカル葵出版、27(2): 22
7-231, 2014

赤木忠道：眼科診療指針のパラダイムシ
フト。金原出版、1340-1344, 2013

赤木忠道：眼科手術、メディカル葵出版、
26(2)：151-157, 2013

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤木 忠道 (AKAGI, Tadamichi)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号：30580112

(2) 研究分担者

後藤 謙元 (GOTO, Morimoto)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号：20632095

池田 華子 (IKEDA, Hanako)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号：20372162

(3) 連携研究者

なし