

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861613

研究課題名(和文) 緑内障術後成績向上のための薬剤検索ならびに濾過胞不全に関する因子の同定

研究課題名(英文) Distinction of the factor with which a medicine search for improvement of results and a filtration vesica are concerned insufficiently after a glaucoma operation

研究代表者

渡邊 亮 (Watanabe, Ryo)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：70625293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：緑内障に対して行っている線維柱帯切除術時に使用する薬剤マイトマイシンCは角膜上皮毒性をもつ。テノン嚢線維芽細胞増殖を特異的に抑制する既存薬ライブラリーを用いて薬剤探索したところ、ヒット化合物を10剤見出した。緑内障手術時に前房水を採取し、Bio-Plexを用いて27種類のサイトカイン濃度と術後6か月の濾過法機能、濾過法構造との相関を検討した。MIP1- は術後眼圧と濾過胞構造に有意な相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：Medicine mitomycin C which is used for the time of fiber pillar area resection which passes to glaucoma has epithelia anterior corneae toxicity. When I did medicine search of a TENON vesica fiber sprout cell growth using the existence medicine library restrained in peculiar way, a hit compound was found 10 pills. The previous aqueous humor was extracted at the time of a glaucoma operation, and correlation with the filtering method function of 6 months and the filtering method structure was considered after an operation with 27 kinds of site Cain density using Bio - Plex. MIP1- admitted significant correlation in the ocular pressure and the filtration vesica structure after an operation.

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障 線維柱帯切除術 MIP1- サイトカイン

## 1. 研究開始当初の背景

眼圧コントロール不良な緑内障に対する標準的な眼圧下降手術である線維柱体切除術に現在使用されているテノン嚢増殖抑制するマイトマイシン C は角膜上皮障害を認めている。したがって、合併症の少ないテノン嚢増殖抑制作用を持つ薬剤が必要である。

また、術後の創傷治癒による濾過胞の癒痕形成によって、濾過機能が低下し、長期に渡り良好な眼圧を維持することが困難である症例が存在する。そこで、濾過胞機能不全に関連する因子を明らかにするためには、濾過胞の癒痕化を経時的・定量的に評価し、予後との関連を明らかにする必要がある。

## 2. 研究の目的

近年、前眼部光干渉断層計 (OCT; optical coherence tomography) の登場によって濾過胞の 3 次元構造を非侵襲的に短時間で観察できるようになり、濾過胞の形状や内部の構造が濾過機能の評価や予後評価に有用であることが明らかになってきた。しかしながら術後の眼圧や濾過胞構造は濾過胞の癒痕化以外にも様々な要因に影響されるため、濾過胞内の癒痕組織をより直接的に評価する必要がある。そこで、生体内の線維組織を非侵襲的に観察することが可能である前眼部偏光 OCT を用いて濾過胞の癒痕組織の評価を試みた。濾過胞が機能不全となり眼圧が上昇し、濾過胞再建術を施行された症例では、前眼部偏光 OCT によって濾過胞の内部に複屈折が増加した癒痕組織を観察することが可能であった。また濾過胞再建時に切除された癒痕組織は、偏光顕微鏡によって実際に複屈折を有することが確認された。以上より、前眼部偏光 OCT は濾過胞の癒痕化の観察に有用であることが示唆された。テノン嚢繊維芽細胞増殖を特異的に抑制する薬剤の探索と線維柱帯切除後に前房水中の生理活性物質について検討した。

## 3. 研究の方法

・テノン嚢増殖抑制薬の探索：既存薬剤ライブラリーを用いた薬剤スクリーニング、緑内障手術モデルを用いた薬剤投与による検討。

・線維柱帯切除後の濾過胞の評価；偏光 OCT を用いて濾過胞の癒痕化を評価

・前房水サイトカインの探索：緑内障手術時に前房水を採取し、Bio-Plex を用いた 27 種類のサイトカイン濃度測定。

## 4. 研究成果

既存薬ライブラリーを用いたスクリーニングでは、テノン嚢繊維芽細胞と角膜上皮細胞でのスクリーニングは終了し、現在ウサギの緑内障手術モデルでの薬効を検証中である。本研究で得られた候補薬剤 0.01% 濃度を点眼しており、ある一定の効果が得られることが判明している。また、validated compound library を用いたスクリーニングではテノン嚢繊維芽細胞でのスクリーニングが終了し、ヒット化合物を 10 剤見出した。

線維柱体切除術時の前房水中の生理活性物質の検討については、濾過胞の癒痕化に関連する生理活性物質を明らかにするために、前眼部偏光 OCT によって濾過胞の癒痕化を直接的に評価することが可能であることを明らかにした。また、緑内障手術時に前房水を採取し、Bio-Plex を用いて前房水中の 27 種類のサイトカイン濃度を測定し、開放隅角緑内障または血管新生緑内障の中で術後に追加治療を必要としなかった症例について、前房水中のサイトカイン濃度と術後 6 か月の濾過法機能 (眼圧) 術後 2 週間後の濾過法構造との相関を検討した。前房水サイトカインである MIP-1 のみ術後の眼圧と濾過法構造のいずれに対しても有意な相関を認めた。したがって、濾過胞の機能維持に前房水中のサイトカインである MIP-1 が関与

することが示唆された。

## 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0件)

[学会発表](計6件)

1、第67回日本臨床眼科学会  
2013年10月31日～11月3日、パシフィコ横浜(横浜)

線維柱帯切除後の濾過胞における結膜血管面積の定量化  
浅野俊文、津田聡、国分大貴、横山悠、面高宗子、渡邊亮、劉孟林、國松志保、高橋秀肇、丸山和一、中澤徹

2、第24回日本緑内障学会  
2013年9月21日～23日、京王プラザホテル(東京)

東北大学病院における毛様体光凝固術の成績  
多田麻子、國松志保、丸山和一、高橋秀肇、劉孟林、渡邊亮、檜森紀子、横山悠、津田聡、志賀由之浩、中澤徹

3、第24回日本緑内障学会  
2013年9月21日～23日、京王プラザホテル(東京)

濾過胞の生存に関する前房水サイトカインの検討  
国分大貴、津田聡、安田正幸、清水愛、横山悠、渡邊亮、劉孟林、國松志保、丸山和一、中澤徹

4、第117回日本眼科学会総会  
2013年4月4日～7日、東京国際フォーラム(東京)

後期緑内障患者における視野進行評価法

渡邊亮、國松志保、横山悠、今野瑛之、劉孟林、高橋秀肇、中澤徹

5、第117回日本眼科学会総会  
2013年4月4日～7日、東京国際フォーラム(東京)

前眼部3次元OCTを用いた線維柱帯切除後の濾過胞の評価

国分大貴、津田聡、浅野俊文、横山悠、面高宗子、多田麻子、渡邊亮、劉孟林、國松志保、高橋秀肇、丸山和一、中澤徹

6、第23回日本緑内障学会  
2012年9月28日～30日、石川県立音楽堂、ANAクラウンプラザホテル金沢(金沢)

シンポジウム神経保護  
臨床応用を見据えた基礎研究、トランスレーショナルリサーチを目指して

渡邊亮

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6．研究組織

(1)研究代表者 渡邊亮 (Watanabe, Ryo)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70625293

(2)研究分担者 (なし)

研究者番号：

(3)連携研究者 (なし)

研究者番号：