

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25861638

研究課題名(和文) 糖尿病網膜症増悪に関与する因子

研究課題名(英文) Factors involved in exacerbation of diabetic retinopathy

研究代表者

松本 牧子 (MATSUMOTO, Makiko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教

研究者番号：70437903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：当初の我々の目的は、糖尿病網膜症をはじめとする眼内増殖性疾患治療に関する抗血管内皮増殖因子(VEGF)薬に次ぐ治療法の開発であった。そのためにはそれらの病気の病態を解明させることが必要である。我々は糖尿病黄斑浮腫に対する抗VEGF薬、ステロイドテノン嚢下注射、手術を行った場合のそれぞれの網膜血流変化を観察した。また同じく眼内増殖性疾患である網膜中心静脈閉塞症(CRVO)に伴う黄斑浮腫を抗VEGF薬で加療した際の血流変化を観察することで、それらの病態解明に努めた。それぞれ、国内外の学会で結果を報告し、CRVOに関しては論文にて報告するに至った。

研究成果の概要(英文)：Our initial objective was the development of a next-line treatment of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for the treatment of intraocular proliferative diseases including diabetic retinopathy. For this purpose it is necessary to clarify the pathology of these diseases. We observed the retinal blood flow changes against diabetic macular edema in anti-VEGF drugs, subcutaneous steroid injection and surgery, respectively. In addition, changes in blood flow were observed when macular edema associated with central retinal vein occlusion (CRVO), which is also an intraocular proliferative disease, was treated with an anti-VEGF drug. From these results, we tried to elucidate the pathology. We reported the results at meeting both in Japan and abroad, and reported on the paper about CRVO.

研究分野：眼科学

キーワード：VEGF 糖尿病黄斑浮腫 網膜中心静脈閉塞症 血流

1. 研究開始当初の背景

我々は血管増殖性疾患である増殖糖尿病網膜症の手術時に採取した硝子体、前房水、血液中のコハク酸濃度を測定し、増殖糖尿病網膜症の活動性とコハク酸の関与、コハク酸と VEGF の間の何らかのフィードバック機構の存在を示唆した。(Matsumoto M, Am J Ophthalmol 2012;153:896-902.)コハク酸など、血管内皮増殖因子 (VEGF) 以外にも血管増殖性疾患に関与する因子の存在が考えられた。

2. 研究の目的

抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 療法に次ぐ血管増殖性疾患の治療法を開発すること。

3. 研究の方法

- (1) 増殖糖尿病網膜症における硝子体中サイトカイン濃度の検討
- (2) 細胞レベルでの検討
- (3) 網膜組織培養下・動物レベルでの検討

4. 研究成果

糖尿病網膜症の病態解明の目的で、糖尿病黄斑浮腫に対する抗 VEGF 薬、ステロイドテノン嚢下注射、手術で加療したもののそれぞれの網膜血流変化を検討した。

また、糖尿病網膜症と同じく眼内増殖性疾患である網膜中心静脈閉塞症においても同様に抗 VEGF 薬にての網膜血流変化や薬剤間の違いを検討した。

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 6 件)

- (1) Matsumoto M et al. (6 名-1 番目): Retinal Blood Flow after Intravitreal Bevacizumab Is a Predictive Factor for Outcomes of Macular Edema Associated with Central Retinal Vein Occlusion. Retina 2017. 査読有  
DOI: 10.1097/IAE.0000000000001531
- (2) 秋山 郁人、松本 牧子ら (6 名-2 番目) 網膜中心静脈閉塞症におけるカリジノゲナーゼ内服の網膜血流に与える影響. 臨床眼科 2016; 70:873-878. 査読有
- (3) Yamada Y1, Suzuma K, Matsumoto M, et al. (7 名-3 番目): Retinal Blood Flow Correlates to Aqueous Vascular Endothelial Growth Factor in Central Retinal Vein Occlusion. Retina 2015; 35:2037-2042. 査読有  
DOI: 10.1097/IAE.0000000000000595
- (4) 鈴間潔、北岡隆、松本牧子ら (64 名-13 番目) 眼疾患メカニズムの新しい理解

網膜血管障害の新しい理解. 日本眼科学会雑誌 2015; 119:216-227. 査読有

- (5) Kinoshita H, Suzuma K, Maki T, Maekawa Y, Matsumoto M, et al. (8 名-5 番目): Cyclic Stretch and Hypertension Increase Retinal Succinate: Potential Mechanisms for Exacerbation of Ocular Neovascularization by Mechanical Stress. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014, 55: 4320-4326 査読有  
DOI: 10.1167/iovs.13-13839
- (6) Matsumoto M et al. (7 名 -1): Retinal blood flow levels measured by laser speckle flowgraphy in patients who received intravitreal bevacizumab injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Retin Cases Brief Rep 2014; 8:60-66. 査読有  
DOI: 10.1097/ICB.0000000000000005

[学会発表](計 21 件)

- (1) 2016 年 第 120 回日本眼科学会総会 (2016.4.7-10)宮城県仙台市 仙台国際センター、東北大学 100 周年記念会館  
「網膜中心静脈閉塞症に伴う遷延する黄斑浮腫に対するアフリベルセプトの有効性の検討」松本牧子
- (2) 2016 年 第 33 回日本眼循環学会 (2016.7.22-23) 福岡県福岡市 アクロス福岡  
「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する抗血管内皮増殖因子薬後の軟性白斑と血流」松本牧子
- (3) 2016 年 第 22 回日本糖尿病眼学会総会 (2016.10.7-8)宮城県仙台市 仙台国際センター  
「糖尿病黄斑浮腫に対するトリアムシノロンテノン嚢下注射後の網脈絡膜血流変化」松本牧子
- (4) 2016 年 第 70 回日本臨床眼科学会 (2016.11.3-6)京都府京都市 国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都  
「糖尿病黄斑浮腫に対する抗血管内皮増殖因子薬投与後の網脈絡膜血流変化」松本牧子
- (5) 2016 年 第 55 回日本網膜硝子体学会総会 (2016.12.2-4)東京都渋谷区 ベルサール渋谷ガーデン  
「糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術 2 年成績と網膜血流」松本牧子
- (6) 2015 年 第 119 回日本眼科学会総会 (2015.4.16-19) 北海道札幌市 ロイト

ン札幌、さっぽろ芸術文化の館、札幌市教育文化会館  
「糖尿病黄斑症に対しルセンティス硝子体内注射を施行した症例の検討」松本牧子

(7) 2015 年 第 85 回九州眼科学会 (2015.5.29-31) 鹿児島県鹿児島市 鹿児島県医師会館  
「網膜中心静脈閉塞症の血流と予後」(シンポジウム) 松本牧子  
「若年者の前部虚血性視神経症の 2 例」黒部彩那、松本牧子

(8) 2015 年 15th EURETINA Congress (2015.9.17-20) NICE, France  
「Retinal blood flow levels after intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema」M. Matsumoto

(9) 2015 年 第 69 回臨床眼科学会 (2015.10.22-25) 愛知県名古屋市 名古屋国際会議場、ANA クラウンプラザホテルグランコート名古屋  
「網膜中心静脈閉塞症の黄斑浮腫でラニビズマブからアフリベルセプトへ切替症例の検討」松本牧子  
「網膜中心静脈閉塞症におけるカリジノゲナーゼ内服の網膜血流に与える影響」  
秋山郁人、松本牧子

(10)2014 年 WOC ( World Ophthalmology Congress )( 東京国際フォーラム、帝国ホテル )( 2014/4/2-6 ) 東京都千代田区  
「 Evaluation using Laser Speckle Flowgraphy of the increase in retinal blood flow levels for diabetic macular edema patients after vitrectomy 」Matsumoto, Makiko

(11)2014 年 ARVO ( オーランド・アメリカ ) ( The Association for Research in Vision and Ophthalmology )  
「 Retinal blood flow levels measured by laser speckle flowgraphy significantly increased after vitrectomy for diabetic macular edema 」Matsumoto, Makiko

(12) 2014 年 第 68 回臨床眼科学会 ( 2014.11.13-15 ) 兵庫県神戸市 ( 神戸：神戸ポートピアホテル、神戸国際展示場 )  
「網膜中心静脈閉塞症における黄斑浮腫再発に関する網膜血流の新指標」松本牧子

(13) 2014 年 第 53 回日本網膜硝子体学会・第 31 回日本眼循環学会 大阪府大阪市 ( 2014.11.28-30 ) 大阪国際会議場  
「網膜中心静脈閉塞症の黄斑浮腫に対しバシズマブからラニビズマブへ切り替えた症例」松本牧子

(14) 2013 年日眼 第 117 回日本眼科学会総会 ( 東京国際フォーラム )( 2013/04/4-7 ) 東京都千代田区  
「当院にて網膜中心静脈閉塞症に対しアバスチン硝子体内注射を施行した症例の検討」松本牧子

(15) 2013 年 ARVO ( シアトル・アメリカ ) ( The Association for Research in Vision and Ophthalmology ) ( Seattle, United States )( 2013/5/5-9 ) 「 Retinal blood flow levels measured by Laser Speckle Flowgraphy in central retinal vein occlusion as a predictive factor for ischemia and visual loss 」 Matsumoto, Makiko

(16) 第 19 回日本糖尿病眼学会総会 ( 神戸国際会議場 )( 2013/08/23-25 ) 兵庫県神戸市  
「糖尿病黄斑症に対する硝子体手術後の視力・網膜厚・網膜血流の 6 か月後経過」松本牧子

(17) 第 67 回臨床眼科学会 ( パシフィコ横浜 )( 2013/10/31-11/03 ) 神奈川県横浜市  
「カリジノゲナーゼの網膜中心静脈閉塞症患者の網膜血流に与える影響」松本牧子

(18) 2013 年 AAO American Academy of Ophthalmology ( AAO ) 2013 Annual Meeting ( ニューオリンズ New Orleans, United States ) ( 2013/11/16-19 )  
「 Retinal Blood Flow Levels Improved by Oral Kallidinogenase in Central Retinal Vein Occlusion Patients 」Matsumoto, Makiko

(19) The 8th APVRS Congress & The 52nd Annual Meeting of Japanese Retina and Vitreous Society ( 名古屋 Nagoya Congress Center )( 2013/12/06-08 ) 愛知県名古屋市  
「 Retinal blood flow levels measured by Laser Speckle Flowgraphy and prognosis in central retinal vein occlusion 」  
Makiko, Matsumoto

〔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：  
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

松本 牧子 (MATSUMOTO, Makiko)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・  
助教  
研究者番号：70437903

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし

##### (4) 研究協力者

なし