

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861429

研究課題名(和文) シェアストレスからみた網膜静脈分枝閉塞症の病態と治療

研究課題名(英文) Relationship between BRVO and shear stress

研究代表者

十川 健司 (SOGAWA, Kenji)

旭川医科大学・大学病院・診療助教

研究者番号：50466489

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は網膜静脈分枝閉塞症の好発部位である網膜動脈と静脈が交叉する動静脈交叉部に着目した。この部分では網膜動脈の下を網膜静脈が走行する。この交叉部位での静脈が動脈に圧迫されるほど、静脈の走行が蛇行して、静脈内を流れる血流に乱流が起きて、網膜静脈分枝閉塞症を発症させると考え、交叉部位の光干渉断層像を撮影し、網膜静脈の蛇行を評価した。網膜静脈分枝閉塞症を有する目は、健常人と比べて有意に網膜静脈が蛇行していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We focused on the retinal vein at the arteriovenous crossing where is the frequently occurring point of branch retinal vein occlusion. We evaluated the effects of aging on anteroposterior tortuosity of the retinal vein at the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion subjects. Anteroposterior tortuosity of the retinal vein at the arteriovenous crossing is increased in branch retinal vein occlusion eyes using using optical coherence tomography.

研究分野：網膜

キーワード：網膜静脈分枝閉塞症

1. 研究開始当初の背景

網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)は、黄斑浮腫を生じる代表的な疾患で、著しい視力低下をきたす。BRVO の発症には、高血圧、脂質異常症などの**メタボリックシンドロームを背景**とした動脈硬化が原因とされる。高齢化社会の加速に伴い、その患者数は増加することが予想され、詳細な発症機序の解明と有効な治療法の確立が急務となっている。

これまでの BRVO の発症機序として、動脈硬化により壁硬化した動脈が、交叉する静脈を圧迫し、内腔を狭小化させ、血栓が生じることにより BRVO が発症すると考えられていた。ところが近年の目覚ましい画像診断の発達に伴い、網膜血管の形態を観察することができるようになると、驚くべきことに BRVO を発症した**動静脈交叉部の静脈内腔は狭小化しておらず、動脈のより深層を内腔構造の保たれた静脈が大きく蛇行して**走行していることが判明した(Ophthalmology 2013)。これらのことから BRVO の発症機序を再考することが必要となった。

網膜血管のもう1つの特徴として、**高いシェアストレス**の存在が挙げられる。我々は、世界で初めて網膜血管には生理的状态において他の臓器の血管よりも高いシェアストレスがかかっていることを明らかにしている(IOVS 2011)。シェアストレスは一般的に血管内皮細胞の機能を維持するために必要不可欠な物理的刺激である。網膜に高いシェアストレスが存在することは、すなわち網膜においてシェアストレスがより重要な役割を果たしていることを間接的に証明していると言える。高いシェアストレスを維持するためには、血液がある一定の層流を保つことが必要となる。BRVO を発症した網膜動静脈交叉部で確認される静脈の極端な蛇行箇所では、**静脈内の層流が大きく乱れている**と考えられ、シェアストレスが著しく低下していることが予想される。シェアストレスが低下すると、炎症性サイトカインの発現が亢進し

て、白血球の接着や内膜の肥厚、さらには血栓が生じる可能性がある。しかしこれまでに、BRVO を発症した網膜動静脈交叉部におけるシェアストレスを測定して、その発症機序の解明を試みた研究は皆無である。

そこで本研究では、現在我々が開発中の**ドップラー-OCT(OCT:光干渉断層計)血流計**を用いて BRVO を発症した網膜動静脈交叉部のシェアストレスを観察する。我々のグループはこれまでにレーザードップラー眼底血流計(LDV)を用いて、眼循環に関する数多くの臨床研究と基礎研究を行ってきた(IOVS 2010)。しかし BRVO で測定しなければならない深層部の交叉部位は、従来の LDV では測定することが不可能であった。それに対して現在開発中の**ドップラー-OCT 血流計は、深層部の眼循環動態を測定できるため、BRVO の病態解明に非常に有用であると考えられる。**

また我々は in vitro のシェアストレス実験装置を所有しており、BRVO 患者から得られたシェアストレスの実測値を、in vitro のヒト網膜血管内皮細胞に与えて、どのような病理的な変化が出現するかを観察する。さらにこれまで我々が報告してきた(IOVS 2012)、網膜循環を改善する作用の薬剤(例:フェノフィブレート(脂質降下薬))を与えて、これらの薬剤が病理的な作用を抑制するかを明らかにして、将来の臨床応用の可能性を探求する。

2. 研究の目的

本研究は、血管内皮細胞に作用するシェアストレス(ずり応力)に着目して、これまでにない新しい側面から網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)の病態を解明する。シェアストレスは血管内に発生する物理的刺激で血管内皮機能の維持に必要不可欠である。本研究では、現在我々のグループが開発中であるドップラー-OCT 血流計を用いて世界で初めて BRVO における網膜血管のシェアストレスを測定し、in vitro のシェアストレス実験装置を用いて得られたシェ

アストレスの実測値を培養血管内皮細胞に与える。それにより網膜血管内皮の変化を観察する事ができ、BRVO の病態を解明できることが期待される。さらにこの in vitro の実験装置を用いて BRVO に有効な薬物治療の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1); BRVO の眼循環動態の評価(in vivo 実験)

レーザードップラー眼底血流計 (LDV) を用いて BRVO 網膜循環動態を評価する。閉塞部位と閉塞部位の対側の静脈の血管径、血流速度、血流量を測定する。

(2); 高血圧、高脂血症の網膜循環への影響(in vivo 実験)

BRVO 発症の全身因子である高血圧・高脂血症の影響を検討する。近年、我々はネコの腹部大動脈にバルーンを留置し、それを解放させることで全身の血圧を上昇させた(Exp Eye Res 2012)。この方法を用いて網膜動静脈交叉部の網膜循環動態を測定する。また、高脂肪食(2% コレステロール + 15% ラード)を8週間投与し、高脂血症モデルネコを作成し、上記と同様の方法で網膜循環動態を測定する。動静脈交叉部の高血圧、高脂血症による網膜静脈のシェアストレスへの影響を検討する。

(3); BRVO 患者の血管の形態と網膜循環動態の関係(臨床研究)

スペクトラルドメイン OCT を用いて網膜血管を詳細に観察することが可能である(Ophthalmology 2013)。BRVO 患者の閉塞部位の静脈を水平断で撮影し、これを閉塞部位と対側の動静脈交叉部の血管像と比較し、血管の蛇行の程度を評価する。さらに、ドップラーOCT 血流計を用いて同部位の網膜循環動態を測定し、血管の蛇行の程

度とシェアストレスの関係を解明する。また、BRVO 患者の全身因子(血圧、脂質異常、血糖など)を測定して、シェアストレスを目的変数、全身因子を説明変数として重回帰分析を行い、シェアストレスの変化に重要な因子を特定する。

4. 研究成果

(1); BRVO の眼循環動態の評価(in vivo 実験)

BRVO 眼の閉塞部位の静脈の血流量は測定することができなかった。これは閉塞により血管が狭小化すると、血管径を正確に測定できないこと、また、閉塞したために血流量が極めて少ないため、赤血球の動きが少なく、ドップラー信号として感知することができなかったためと思われる。また、BRVO の半対側の静脈の血管径、血流速度、血流量は反対眼の静脈の血管径、血流速度、血流量いずれにおいても有意な差は認められなかった。

(2); 高血圧、高脂血症の網膜循環への影響(in vivo 実験)

BRVO 発症の全身因子である高脂血症の影響を検討するために、高脂肪食(2% コレステロール + 15% ラード)を8週間投与したが、ネコの血中コレステロールは有意に上昇しなかった。今後は腹腔内投与など、別の投与方法で高脂血症モデルのネコを作成する必要がある。

(3); BRVO 患者の血管の形態と網膜循環動態の関係(臨床研究)

網膜動脈静脈交叉部の形態

BRVO の好発部位である、網膜動静脈交叉部のスペクトラルドメイン OCT を撮影した(図1)。若年者の眼底(A)での動静脈交叉部と、老年者の眼底(B)の動静脈交叉部を比較するした。蛇行度は色素上皮から蛇行した静脈までの距

離を (m)、色素上皮から蛇行する直前の平行に走行している静脈の下点までの距離を (M) としての m/M の比率で蛇行度と定義した (図 2)。若年者のどう静脈交叉部位での静脈の蛇行度は、老年者と比較して有意に蛇行していることを明らかにした。この結果により、老年者では動静脈交叉部で静脈が大きく下方へ蛇行することにより、交叉部位で乱流などが起こり、BRVO の発症の一因になり得ることが示唆された。

網膜静脈閉塞症の新生血管の形態
OCT アンギオグラフィーを用いて、RVO の新生血管が形成される過程を観察することができた。閉塞静脈上に新生血管は認めなかったが、発症から 6 ヶ月後に閉塞静脈上に新生血管が発症した。また、新生血管は動脈ではなく、閉塞静脈上にできること、また、新生血管には硝子体も付着していることを明らかとした。

< 引用文献 >

1. Nagaoka T, Sakamoto T, Mori F, Sato E, Yoshida A. The effect of nitric oxide on retinal blood flow during hypoxia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3037-3044.

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 2 件)

Sogawa K, Nagaoka T, Ishibazawa A, Takahashi A, Tani T, Yoshida A. En-face Optical Coherence Tomography Angiography of Neovascularization Elsewhere in hemi Central Retinal Vein Occlusion. *Int Med Case Rep J*. 8:263-266, 2015

Sogawa K, Nagaoka T, Tani T, Yoshida A. Anteroposterior Tortuosity of the

Retinal Vein at Arteriovenous Crossings in Healthy Subjects. *Curr Eye Res*. 40(10):1040-1045, 2015

[学会発表] (計 5 件)

Yoshida A, Tani T, Yoshioka T, Sogawa K, Nakabayashi S, Ishibazawa A, Omae T, Song YS, Sakai J, Akiba M, Nagaoka T. Measurement of retinal blood flow using a Doppler optical coherence tomography auto-flowmeter in humans. *The Association for Research in Vision and Ophthalmology*. 2015.5.1 アメリカ

十川 健司, 長岡 泰司, 石羽澤 明弘, 谷 智文, 吉田 晃敏. 陳旧性網膜静脈分枝閉塞症の白線化静脈の OCT angiography 所見. 第 70 回日本臨床眼科学会. 2016.11.12 (京都)

十川 健司, 長岡 泰司, 石羽澤 明弘, 吉田 晃敏. hemi-CRVO の新生血管の en-face OCT angiography 所見. 第 69 回日本臨床眼科学. 2015.10.22. (名古屋)

十川 健司. 網膜静脈分枝閉塞症の en-face OCT angiography 所見. 第 18 回黄斑研究会. 2015.5.1. (札幌)

十川 健司, 長岡 泰司, 吉田 晃敏. 動静脈交叉部での網膜静脈の蛇行. 第 118 回日本眼科学会総会 (WOC 2014, APAO 2014 合同開催) 2014.4.2. (東京)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/ophtha/member/index.html>

6. 研究組織

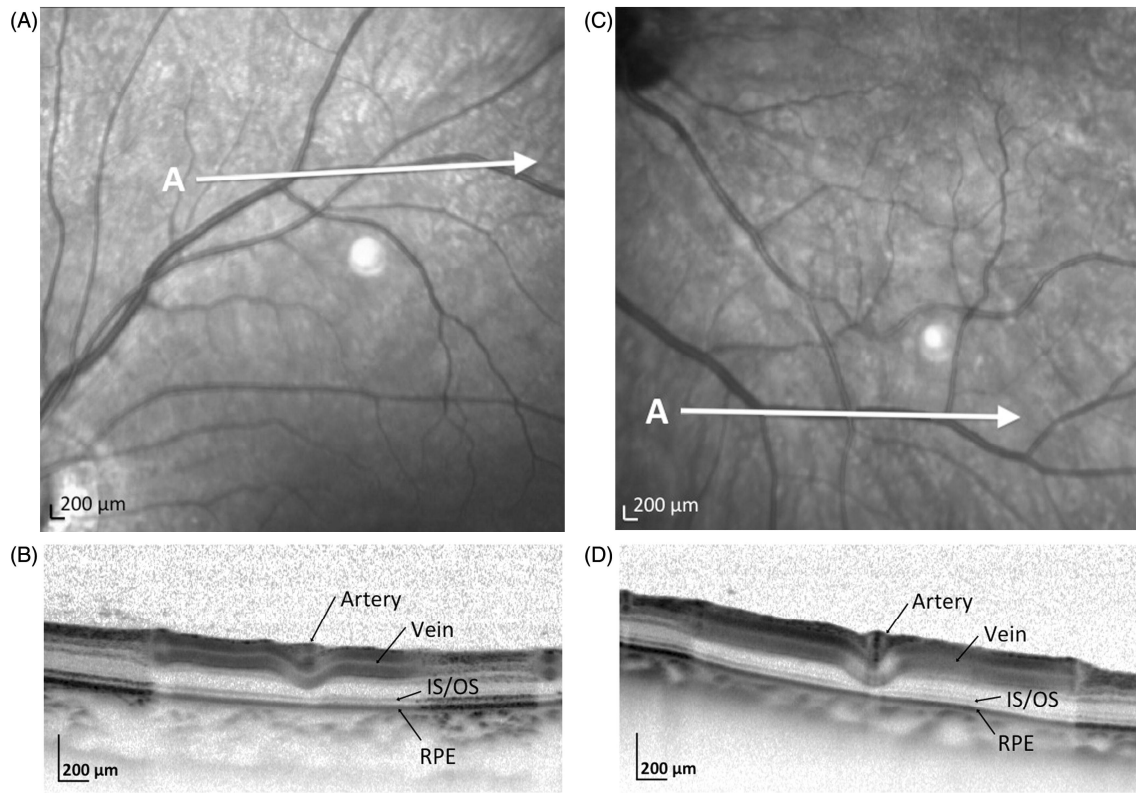
(1) 研究代表者

十川 健司 (SOGAWA Kenji)

旭川医科大学・大学病院・診療助教

研究者番号: 50466489

(図 1)



(図 2)

