

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861444

研究課題名(和文) 網膜静脈閉塞に伴う黄斑浮腫の機能・形態・分子生物学的解析

研究課題名(英文) functional, morphological, and molecular biological analysis of macular edema secondary to retinal vein occlusion

研究代表者

安田 俊介 (Yasuda, Shunsuke)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：60718419

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)眼における網膜静脈蛇行度と眼内血管内皮増殖因子濃度との相関を明らかにした。また、皮膚電極小型網膜電図記録装置(RETeval)を国内施設で先駆けて導入し、CRVO眼におけるラニズマブ注射後の網膜機能の回復について報告している。さらに、抗VEGF治療前後において繰り返しフリッカERGを記録を行って網膜虚血のモニタリングをする手法について、報告した。

研究成果の概要(英文)：We reported that the degree of venous tortuosity was significantly correlated with the aqueous vascular endothelial growth factor (VEGF) concentration in eyes with a central retinal vein occlusion (CRVO). We also reported that the implicit times of the flicker electroretinograms (ERG) were significantly shortened one month after an intravitreal injection of ranibizumab (IVR) in eyes with CRVO. The shortening of the implicit times of the flicker ERGs after the IVR indicates an improvement of retinal function after anti-VEGF therapy for CRVO eyes.

研究分野：眼科学

キーワード：網膜静脈閉塞症 抗VEGF治療

1. 研究開始当初の背景

網膜静脈閉塞 (RVO) は、糖尿病網膜症に次いで頻度の高い網膜血管障害であり、網膜虚血により黄斑浮腫 (ME) や血管新生緑内障 (NVG) を引き起こして、高頻度に視覚障害を伴う。NVG に至れば失明することもある重篤な疾患である。RVO の発症機序は完全には解明されていないが、高血圧や糖尿病、高コレステロール血症などによる動脈硬化が大きな要因と考えられている。動脈硬化が主原因となる RVO は今後も患者が増加すると考えられ、視機能低下の原因として重要な疾患である。しかし、RVO に対しては、確立した標準的治療がないというのが現状であった。

RVO においては、網膜循環障害に伴う網膜虚血が眼内の VEGF 産生を増加させ、ME や NVG の一因となることが明らかとなり、抗 VEGF 療法が分子標的治療の主流となってきた。以前は抗がん剤であるベバシズマブの適応外投与が行われていたが、2013 年に眼科疾患専用の抗 VEGF 製剤が RVO に伴う ME に対しても保険適応となり、広く用いられるようになってきた。しかし、RVO に対する抗 VEGF 療法については再発も多く、頻回の注射を要する症例が多いのが現状であった。頻回の注射には医療者、患者ともに負担が大きく、とくに患者の経済的負担の増加も無視できない。抗 VEGF 療法に再発例や効果が小さい症例が少なからずみられることは、RVO に伴う ME の発生に、VEGF 以外のタンパクが関与していることを示唆している。VEGF 以外に RVO に伴う ME に関与する眼内タンパクを同定し、新たな治療標的として確立することが望まれる状況であった。我々のグループでは、多数例の RVO 症例に対して抗 VEGF 治療を行い、その治療効果や、ベバシズマブ療法後の網膜循環や網膜形態について解析を行ってきた。(Kondo et al. Retina 2009, Yasuda et al. Retina 2011, Terui et al. Retina 2011) また我々は、網膜中心静脈閉塞 (CRVO) 眼において、

抗 VEGF 療法前の網膜電図 (ERG) 所見と眼内 VEGF 濃度の関係を検討し、30Hz フリッカ ERG の潜時と眼内 VEGF 濃度が相関することを明らかにしている。(Yasuda et al. IOVS 2011) ERG を使ったアプローチが新たな疾患の状態を非侵襲的に予測できることを示唆しており、今後 VEGF 以外の因子においても ERG と関連する因子を特定できる可能性があった。

2. 研究の目的

抗 VEGF 療法前と、治療後の ME 再発時における VEGF をはじめとする眼内サイトカイン濃度を反復して解析し、VEGF 以外に ME 再発に関与しているタンパクが無いかを検討し、新たな治療標的として同定すること。また、ERG を用いた網膜機能の解析、光干渉断層計 (OCT) を用いた網膜形態の解析と、最近市販された超広角走査レーザー検眼鏡を用いたフルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) による網膜循環の解析を行い、網膜虚血の程度や ME 再発の可能性を非侵襲的に検査する方法の確立すること。

3. 研究の方法

RVO に伴う黄斑浮腫に対して、VEGF 以外の新たな治療標的の同定、網膜虚血の程度や黄斑浮腫再発の可能性を非侵襲的に検査する方法の確立を目的に、以下の解析を行った。

- ・抗 VEGF 療法前後に、ERG (ISCEV プロトコール・皮膚電極小型 ERG 記録装置 (RETeval™) の ERG)、OCT、Optos™ を用いた FA、前房フレア値測定を行った。

- ・抗 VEGF 療法を行う際に前房水を採取し、前房水中のサイトカインなどのタンパク濃度を ELISA 法にて測定した。

以上により、

- (1) ERG、OCT、FA、フレア所見と眼内タンパク濃度、治療効果との関係、
- (2) 抗 VEGF 療法前後の VEGF とそれ以外の眼内タンパク濃度の変化と治療効果の関係、

(3) 網膜静脈分枝閉塞眼、網膜中心静脈閉塞眼における上記の解析結果の差、
 についての解析を行った。

4. 研究成果

CRVO 眼において、網膜静脈の蛇行度と眼内 VEGF 濃度との相関について検討した。名古屋大学病院にて発症から 12 週以内に CRVO に伴う黄斑浮腫に対してベバシズマブまたはラニズマブの硝子体内投与を施行した 32 例 32 眼を対象とし、上下の網膜静脈蛇行度の平均と前房水中 VEGF 濃度との関係を調査した。

静脈蛇行度と VEGF 濃度には有意な相関がみられ、静脈蛇行度を評価することで眼内 VEGF 濃度を非侵襲的に推測できる可能性があると考えられた。

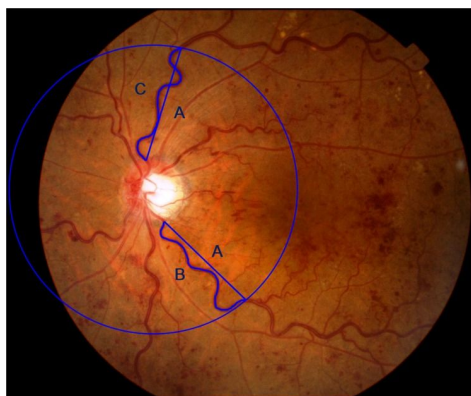


図 1 網膜静脈蛇行度の測定

静脈蛇行度は蛇行静脈の曲線長を、同部位の弦の長さで除した値とした。(B/ A and C/A)

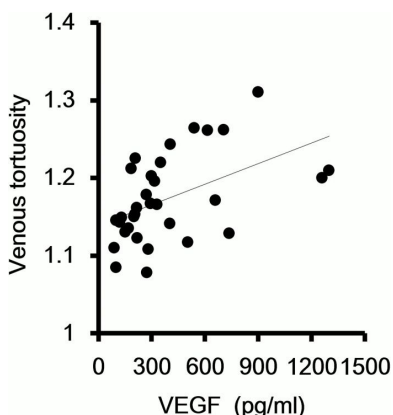


図 2 静脈蛇行度と VEGF 濃度との相関

また、皮膚電極小型 ERG 記録装置 (RETeval™) を国内施設で先駆けて導入し、CRVO 眼におけるラニズマブ注射前後のフリッカ ERG について検討した。名古屋大学病院にて CRVO の黄斑浮腫に対してラニズマブ眼内注入療法を施行した 15 例 15 眼を対象とし、治療前およびラニズマブ注射 1 か月後に、RETeval™ を用いたフリッカ ERG を記録し、注射前のフリッカ ERG 所見と比較した。ラニズマブ注射前後で振幅には差はみられなかったが、潜時は治療後に有意に短縮した。これにより、CRVO 眼に対するラニズマブ注射後に網膜機能が回復することを報告した。

また、RETeval™ が、より低侵襲に ERG 記録が可能である利点を生かし、抗 VEGF 治療前後において繰り返しフリッカ ERG の記録を行って CRVO 眼における網膜虚血のモニタリングをする手法について、報告した。

RVO の重症な合併症は眼内 VEGF 上昇に伴う血管新生が原因となるため、RVO の経過中に眼内 VEGF 濃度を予測することが臨床重要であると考えられる。静脈蛇行度の評価や ERG の記録が、非侵襲的に眼内 VEGF 濃度や網膜虚血を予測する因子となりうることが示唆された。

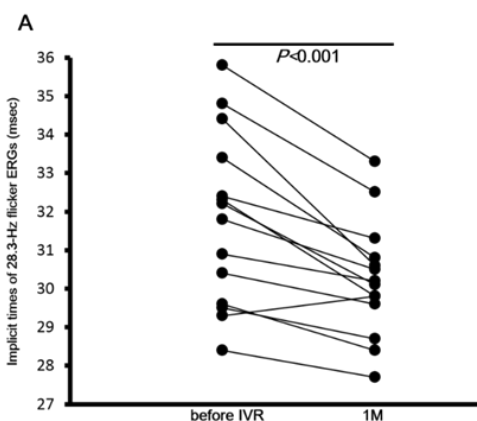


図 3 ラニズマブ注射前後のフリッカ ERG 潜時の比較

ラニズマブ注射前後で振幅には差はみられなかったが、潜時は治療後に有意に短縮した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

すべて査読あり

1. Fukami M, Iwase T, Yamamoto K, Kaneko H, Yasuda S, Terasaki H. Changes in Retinal Microcirculation After Intravitreal Ranibizumab Injection in Eyes With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Feb 1;58(2):1246-1255. doi: 10.1167/iops.16-21115.
2. Asami T, Kaneko H, Miyake K, Ota I, Miyake G, Kato S, Yasuda S, Iwase T, Ito Y, Terasaki H. An Endovascular Cannulation Needle with an Internal Wire for the Fragmentation of Thrombi in Retinal Vein Occlusion. *Transl Vis Sci Technol*. 2016 Sep 30;5(5):9. eCollection 2016 Sep.
3. Kominami A, Ueno S, Kominami T, Nakanishi A, Piao CH, Ra E, Yasuda S, Asami T, Terasaki H. Restoration of Cone Interdigitation Zone Associated With Improvement of Focal Macular ERG After Fovea-Off Rhegmatogenous Retinal Reattachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Apr;57(4):1604-11. doi: 10.1167/iops.15-19030.
4. Nakanishi A, Ueno S, Kawano K, Ito Y, Kominami T, Yasuda S, Kondo M, Tsunoda K, Iwata T, Terasaki H. Pathologic Changes of Cone Photoreceptors in Eyes With Occult Macular Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Nov;56(12):7243-9. doi: 10.1167/iops.15-16742.
5. Yasuda S, Kachi S, Ueno S, Piao CH, Terasaki H. Flicker electroretinograms before and after intravitreal ranibizumab injection in eyes with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2015 Sep;93(6):e465-8. doi: 10.1111/aos.12674.
6. Yasuda S, Kachi S, Kondo M, Ueno S, Kaneko H, Terasaki H. Significant Correlation between Retinal Venous Tortuosity and Aqueous Vascular Endothelial Growth Factor Concentration in Eyes with Central Retinal Vein Occlusion. *PLoS One*. 2015 Jul 27;10(7):e0134267. doi: 10.1371/journal.pone.0134267. eCollection 2015.

〔学会発表〕(計 14 件)

1. Shunsuke Yasuda, Shinji Ueno, Taro

Kominami, Yasuki Ito, Takeshi Iwase, Daigo Yoshikawa, Masao Yoshikawa, Hidetaka Kudo, Hiroko Terasaki. Mydriasis-free flicker electroretinograms recorded with RETeval system for mass health screening, ARVO-Asia 2017 meeting, February 5 - 8, 2017: Brisbane, Australia.

2. 安田俊介、上野真治、小南太郎、伊藤逸毅、岩瀬剛、羅英明、富田遼、赤堀友彦、吉川大悟、吉川眞男、工藤英貴、寺崎浩子、北海道二海郡八雲町における住民健診での RETeval™ の使用経験、第 64 回日本臨床視覚電気生理学学会、志摩ロイヤルホテル、三重県(志摩市)、2016 年 9 月 30 日-10 月 1 日
3. Shunsuke Yasuda, Shinji Ueno, Shu Kachi, Taro Kominami, Ayami Nakanishi, Chang-Hua Piao, and Hiroko Terasaki. Repeated flicker electroretinograms recordings before and after intravitreal ranibizumab injection in eyes with central retinal vein occlusion. Association for Research in Vision and Ophthalmology, May 1-5, 2016: Seattle, U. S. A.
4. 安田俊介、上野真治、加地秀、小南太郎、中西絢美、朴昌華、寺崎浩子、フリッカ網膜電図を用いた網膜中心静脈閉塞眼のモニタリング、第 120 回日本眼科学会総会、仙台国際センター、宮城県(仙台市)、2016 年 4 月 7-10 日
5. 安田俊介、上野真治、中西絢美、小南太郎、長屋匡俊、朴昌華、寺崎浩子、抗 TRPM1 抗体が検出された悪性黒色腫関連網膜症の一例、第 63 回日本臨床視覚電気生理学学会、ミッドランドホール、愛知県(名古屋市)、2015 年 8 月 29 日
6. Shunsuke Yasuda, Shu Kachi, Shinji Ueno, Chang-Hua Piao, Hiroko Terasaki. Flicker electroretinograms before and after intravitreal ranibizumab injection in eyes with central retinal vein occlusion, Association for Research in Vision and Ophthalmology, May 3-7, 2015: Denver, U. S. A.
7. 安田俊介、岩瀬剛、加地秀、寺崎浩子、網膜中心静脈閉塞の黄斑浮腫に対するラニズマブの短期成績、第 119 回日本眼科学会総会、ロイトン札幌、北海道(札幌市)、2015 年 4 月 16-19 日
8. 安田俊介 網膜静脈閉塞眼の形態異常と機能障害、第 119 回日本眼科学会総会 シンポジウム 11、ロイトン札幌、北海道(札幌市)、2015 年 4 月 11 日
9. Shunsuke Yasuda. Morphological and functional changes due to elevated ocular VEGF concentration in retinal vein occlusion eyes. 30th Asia-Pacific

- Academy of Ophthalmology Congress,
Guangzhou, China, 2015年4月1-3日
10. 安田俊介、加地秀、上野真治、朴昌華、
寺崎浩子、網膜中心静脈閉塞に対するラ
ニビズマブ療法前後のフリッカ網膜電図、
第53回日本網膜硝子体学会総会、大阪国
際会議場、大阪府（大阪市）、2014年11
月28-30日
11. Shunsuke Yasuda, Shu Kachi, Mineo
Kondo, Yuki Tamai, Shinji Ueno, Hiroko
Terasaki, Relationship between
retinal venous tortuosity and aqueous
vascular endothelial growth factor
concentration in eyes with central
retinal vein occlusion. Association
for Research in Vision and
Ophthalmology, May 4-8, 2014: Orlando,
U. S. A.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安田 俊介 (YADUDA, Shunsuke)
名古屋大学・医学部附属病院・病院助教
研究者番号：60718419

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

寺崎 浩子 (TERASAKI, Hiroko)
名古屋大学・大学院医学系研究科眼科学・
教授
研究者番号：40207478

近藤 峰生 (KONDO, Mineo)
三重大学・大学院医学系研究科眼科学・教
授
研究者番号：80303642

伊藤 逸毅 (ITO, Yasuki)
名古屋大学・大学院医学系研究科眼科学・
准教授
研究者番号：10313991

加地 秀 (KACHI, Shu)
医療法人豊潤会松浦眼科・副院長
研究者番号：30345904

浅見 哲 (ASAMI, Tetsu)
医療法人湘山会眼科三宅病院・副院長
研究者番号：40378005

上野 真治 (UENO, Shinji)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：80528670

岩瀬 剛 (IWASE, Takeshi)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：80642339

兼子 裕規 (KANEKO, Hiroki)
名古屋大学・医学部附属病院・病院講師
研究者番号：20647458