

研究成果報告書の概要

講座等名	眼科学講座	事業推進者名	高橋 寛二
所属部門	代謝部門		
分担研究課題	2020年度の研究課題名 : LTBP2 ノックアウトマウスを用いることによる落屑症候群の病態解明 2019年度の研究課題名 : 全身疾患モデル動物における網膜新生血管発症様式を OCT アンギオグラフィで検討する		
キーワード	ブルッフ膜弾性板、チン氏帯、LTBP-2、S1PR1、側副血行路、光干渉断層血管撮影		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	4名		
研究組織 (本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割)	高橋寛二 教授 : 研究指導 山田晴彦 准教授 : 研究指導 盛 秀嗣 助教 : 2020年度研究課題の研究遂行 高橋 元 院 生 : 2019年度研究課題の研究遂行		
研究成果の概要 (令和元 (2019)・令和2 (2020) 年度の研究成果について)	<p>2020年度の研究課題名 LTBP2 ノックアウトマウスを用いることによる落屑症候群の病態解明</p> <p>以前、本教室の盛らが、マウスのブルッフ膜弾性板には、弾性線維形成に必須の上記 5 種のタンパク質 (fibrillin-1, tropoelastin, fibulin-5, LTBP-2 および-4) がすべて存在することを明らかにした。さらに、マウスの眼内組織の弾性線維を有している組織の中で、チン氏帯に着目した。成人日本人失明原因第一位である緑内障の中でも、落屑緑内障は難治性である。落屑緑内障は、加齢に伴いチン氏帯が脆弱化もしくは断裂し、水晶体 (晶) 脱臼やシュレーム管に落屑物質が詰まる (あくまで推測) ことにより眼圧上昇をきたし、視野欠損を引き起こすとされる。本研究においては、まずチン氏帯の構成成分を調べ、免疫染色からの結果では、チン氏帯には fibrillin-1・tropoelastin・LTBP-2 が存在する一方で、fibulin-5, LTBP-4 は存在しないことが判明した。LTBP-2 ノックアウトマウスにおいては、摘出眼球の HE 染色においてまれに水晶体晶脱臼を呈した。チン氏帯、特に microfibril の主成分である fibrillin-1 による免疫染色を行い、共焦点顕微鏡を用いて野生型マウスと比較すると、チン氏帯の本数に大きな差が存在することが判明し、LTBP-2 ノックアウトマウスにおいては、チン氏帯形成不全が水晶体晶脱臼に寄与していると示唆された。残念ながら、臨床面におけるヒトで観察される落屑物質の発生はマウスではまだ認めていない (さらに、マウス用の眼圧測定器アイケアを用いても、野生型と LTBP-2 ノックアウトマウスに有意差は認めなかった)。ヒトでは老化に伴い、落屑物質が発生することから、現在、野生型および LTBP-2 ノックアウトマウスの老齢マウスを作成し、落屑物質の発生の有無を手持ち細隙灯検査で観察し、落屑物質が確認されたら、眼圧測定、隅角検査を行なって行く予定である。</p> <p>2019年度の研究課題名 全身疾患モデル動物における網膜新生血管発症様式を OCT アンギオグラフィで検討する</p> <p>本教室の高橋 (元) らは、ローズベンガルおよび網膜光凝固術を用いて、網膜静脈閉塞症モデルマウスの作成に成功した。臨床において、側副血行路の発生が視力予後に寄与するとされる。以前の研究においては、側副血行路の発生の評価を行うため、毎回マウス眼球を摘出し、網膜フラットマウント作成を行うことで、静脈閉塞および側副血行路の評価を行っていた。OCT アンギオグラフィが登場したことにより、マウスを殺さず、さらに経時的に静脈閉塞領域および側副血行路を観察することが可能となった。本研究では、血管を 1 本閉塞させるだけで、十分な側副血行路を生じることがわかった (逆に多くの血管を閉塞させると側副血行路を生じないことがわかった)。本教室の高橋 (元) らは、側副血行路を生じるメカニズムとして、ずり応力と S1PR1 が関与するのではないかと推測した。S1PR1 のアゴニストとアンタゴニストを腹腔内投与し、アゴニストでは側副血行路が増加し、一方でアンタゴニスト投与群では減少することを OCT アンギオグラフィで証明した。さらに、Real-time PCR および免疫染色によって側副血行路発生の要因の 1 つとして S1PR1 が関与することを証明し、その結果を論文として出版した。</p>		