

2020 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	レーザー虹彩切開術による水疱性角膜症の病態解明 ー抗酸化物質としてのアスコルビン酸の眼内での働きについてー
キーワード	①抗酸化物質、②アスコルビン酸、③水疱性角膜症

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	イトウ サカエ 伊藤 栄
配付時の所属先・職位等 (令和2年4月1日現在)	獨協医科大学 医学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和4年7月1日現在)	獨協医科大学 医学部 講師
プロフィール	皆様こんにちは。栃木県の獨協医科大学 眼科学教室で講師をしております伊藤栄と申します。医師10年目であり、主に眼科の手術や外来診療をしている傍ら、研究をおこなっております。私は眼科医になってからずっと、眼のアスコルビン酸について研究しており、眼内の抗酸化物質として大変重要な役割をしていると考えております。今後、疾病の治療や予防の分野で新たな知見が出せるよう努力して参りたいと思います。

1. 研究の概要

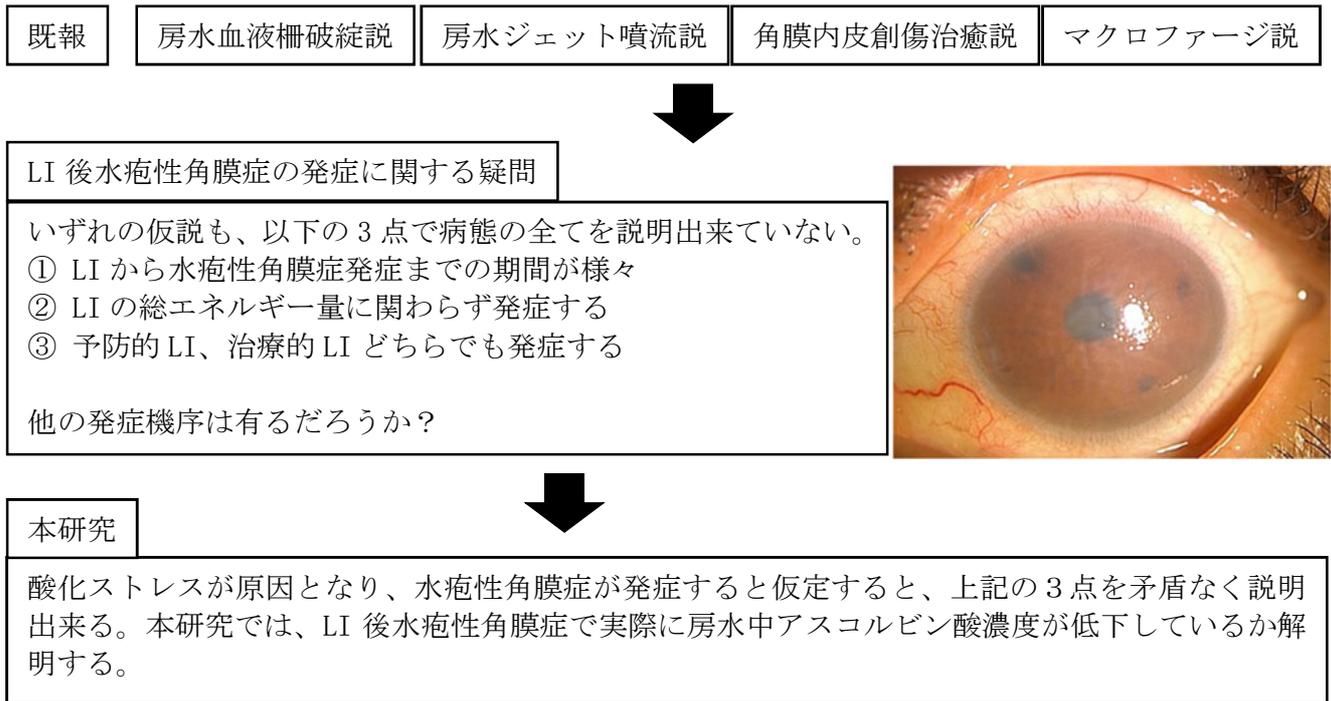
(1) 研究の背景

近年、角膜移植の原因として水疱性角膜症が大きな割合を占めており、角膜移植全体の約30%に及ぶ。水疱性角膜症は角膜内皮細胞が減少することで、水を角膜外に排出するポンプ機能が低下し、角膜が浮腫・混濁を起こす疾患である。本邦では、角膜から水晶体までの距離である前房深度が短い、浅前房の患者に行うレーザー虹彩切開術（以下LI: Laser Iridotomy）後に発症した症例が全体の約20%と多い。しかしながら、LI後に水疱性角膜症を発症する患者と発症しない患者が存在し、その発症原因についてはわかっておらず、根本的な治療は未だない。

(2) 研究の特色・独創性

下図に示す様にLI (Laser Iridotomy) 後水疱性角膜症の原因として、現在まで、房水血液柵破綻説、房水ジェット噴流説、角膜内皮創傷治癒説、マクロファージ説など、諸説が提唱されている。しかし、いずれの仮説も病態の全てを説明することが出来ていない。LIはアルゴンレーザーを用いて、虹彩に穴をあける緑内障の治療法である。LIを施行すると、房水中の過酸化水素、過酸化脂質濃度、Superoxide scavenging 活性が上昇することが認められており、LIにより酸化ストレスが生じることがわかっている。酸化ストレスが原因となり水疱性角膜症が発症すると仮定すると、今までの矛盾がなく病態を考えることが出来る。アスコルビン酸は眼内の重要な抗酸化物質として考えられており、房水中に血中の約20倍以上の高濃度で含まれている。LI後水疱性角膜症の原因として、房水中アスコルビン酸濃度について解析をした研究は今までになく、本研究にて水疱性角膜症の発症とアスコルビン酸との関連について検討した。

図：LI 後水疱性角膜症の発症機序に関する今までの研究と本研究の意義

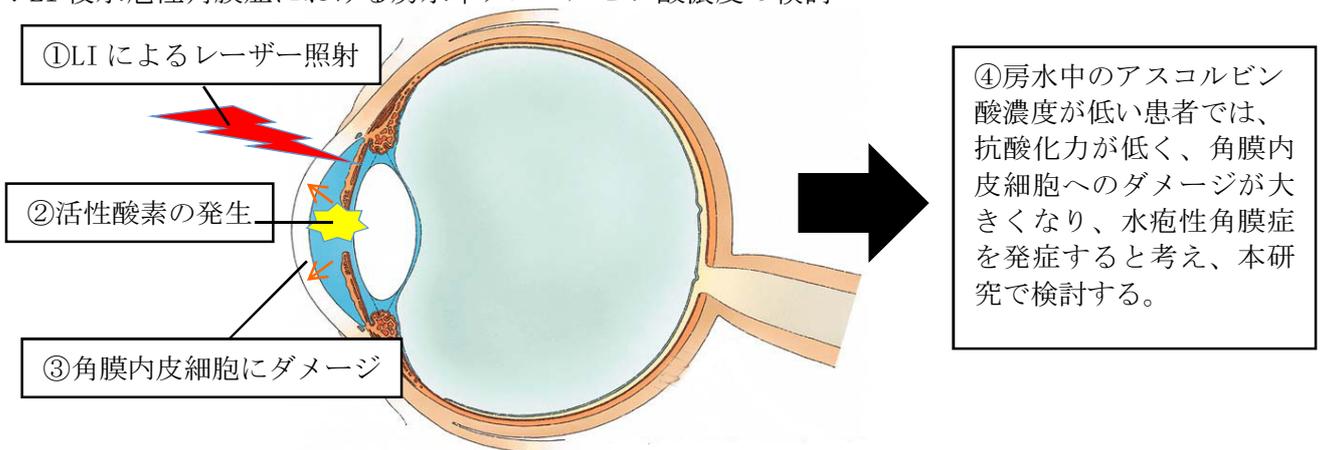


2. 研究の動機、目的

酸化ストレスが原因となり水疱性角膜症が発症すると仮定すると、今までの矛盾がなく病態を考えることが出来る。

申請者は最近の研究で、浅前房の女性では房水中アスコルビン酸濃度が低い傾向にあり、浅前房の女性はより酸化ストレスに弱い可能性があることを発見した(Ito et al. *Sci Rep* 2019)。LIは浅前房の患者に行うため、このことはLI後水疱性角膜症が女性に多いという疫学調査とも一致する。申請者は今までの研究から下図に示すようにLI後水疱性角膜症に房水中アスコルビン酸濃度が影響しているのではないかと考えた。

図：LI 後水疱性角膜症における房水中アスコルビン酸濃度の検討



本研究の目的は、LI 後水疱性角膜症の発症原因として房水中アスコルビン酸濃度の低下があるかどうか解明することにある。具体的には、白内障手術もしくは角膜移植術を予定されている患者の房水を採取し、房水中のアスコルビン酸濃度を測定する。浅前房の患者、LIを施行して水疱性角膜症を発症した患者と発症しなかった患者の3群において房水中アスコルビン酸濃度に差があるかどうかを検討する。

3. 研究の結果

2019年4月～2021年10月に獨協医科大学病院とその関連施設で、小切開白内障手術もしくは角膜移植術を行った症例を対象とした。角膜内皮面から水晶体前面までの前房深度が2.3mm以下の浅前房の患者と、LI後水疱性角膜症の患者63人を対象とした。対象には男性16人22眼、女性47人70眼が含まれ、浅前房のみの群(66眼)、LI施行した群(21眼)、LI後水疱性角膜症の群(5眼)の3つに分けて検討した。房水中アスコルビン酸濃度は浅前房のみの群で $1610 \pm 367 \mu\text{mol/L}$ 、LI施行した群で $1689 \pm 400 \mu\text{mol/L}$ 、LI後水疱性角膜症の群で $1097 \pm 249 \mu\text{mol/L}$ であった。LI後水疱性角膜症の群では、浅前房のみの群、LI施行した群より統計学的有意に房水中アスコルビン酸濃度が低下していた($p < 0.001$)。

今回の結果から、LI後水疱性角膜症患者では房水中アスコルビン酸濃度が低く、水疱性角膜症発症に房水中アスコルビン酸濃度の低下が関与していることが示唆された。今後、LI後水疱性角膜症での症例数を増やし、さらに検討する必要がある。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究で、LI後水疱性角膜症の発症原因にアスコルビン酸の関与が示唆されました。今後さらに基礎実験レベルでも研究を進められるように努力して参りたいと思います。将来的にアスコルビン酸のサプリメントなどで疾患の発症予防につながるような研究結果が出れば良いなと思っております。最終的な目標として、眼でのアスコルビン酸の役割について解明したいです。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究が開始となった2020年4月は新型コロナウイルスが世界的に猛威を奮い始め、国内でも広がり始めた時期でした。新しく研究を開始しようとした矢先に、関東でも緊急事態宣言が発令され、研究室がある東京と、私が勤務している栃木との往復が出来なくなりました。皆さんもご承知の通り、その後も度々緊急事態宣言が発令され、また病院勤務のため移動の自粛も余儀なくされました。研究予定が大幅に狂ってしまい、研究期間を1年間延長させて頂きました。ご高配頂きました関係各位の皆様には大変感謝申し上げます。研究も今年に入り、やっと軌道に乗ることが出来たかと思えます。まだ研究途中ですが、今後皆様のお役に立つような、研究内容に発展させることができるよう精進して参りたいと存じます。新型コロナウイルスで辛い思いをされている方が未だたくさんおり、1日も早い終息を願うばかりです。この度はご支援いただきまして誠にありがとうございました。