

201317099B

別紙1

総合研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

エピジェネティクス解析に基づいた網膜硝子体疾患に対する病態解明と
発症予防および治療法の開発

平成23年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 三村 達哉

平成26（2014）年 4月

総合研究報告書目次

目 次

I. 総合研究報告 エピジェネティクス解析に基づいた網膜硝子体疾患に対する病態解明と 発症予防および治療法の開発 三村達哉	-----	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	3
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	7

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（総合）研究報告書

エピジェネティクス解析に基づいた網膜硝子体疾患に対する病態解明と 発症予防および治療法の開発

研究代表者 三村達哉 東京女子医科大学東医療センター眼科学教室 講師

研究要旨

エピジェネティクスとは、DNA の塩基配列の変化なしに、遺伝的しかも可逆的に遺伝子機能の発現が変化する現象で、DNA メチル化やヒストン修飾が関与する。癌をはじめあらゆる疾患におけるエピジェネティクス異常が、病態に関与し、診断や治療の標的となることが明らかになりつつあるが、感覚器疾患との関わりについてはまったく知られていない。本研究では、眼感覚器疾患の中で視機能に直接に影響を与える網膜硝子体疾患とエピジェネティクス異常の関係に焦点をあてて研究を行う。眼内での DNA、ヒストン、クロマチンのメチル化異常を調べることにより、原因不明であった眼疾患の病態を明らかにすることを目標とする。

A. 研究目的：

本研究では、眼内組織の老化のメカニズムを明らかにするために、近年 DNA の塩基配列に変化なしに遺伝的しかも可逆的に遺伝子機能に変化を及ぼすことが明らかになったエピジェネティクスの観点から、網膜硝子体疾患とエピジェネティクス異常の関係を調べることを目的とする。

B. 研究方法：

研究デザインは症例対照研究および前向きコホート研究である。研究の対象は糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症、加齢性黄斑変性症を有する患者である。手術時などに、前房水、硝子体液、尿サンプルを採取する。検討項目は以下の6点である。

- ①術前術後の視力、網膜電位、網膜感度、蛍光眼底造影、黄斑部血流速度、光干渉断層計による評価。
- ②サンプル中の VEGF、IL-6 などのサイトカイン濃度の ELISA 法による測定。
- ③次世代シーケンサーによる眼内全遺伝子のエピジェネティクス変化解析。
- ④抗老化に関与するサーチュイン遺伝子の加齢黄斑変性患者の眼内液（前房水）中の濃度測定。
- ⑤加齢黄斑変性における解糖系代謝を調べるために、解糖系による糖の酸化で生成する乳酸塩とピルビン酸塩の尿中濃度の測定。
- ⑥メチル化抑制剤の点眼液の開発と、動物眼における抗加齢効果の評価。

（倫理面への配慮）

すべての研究は虎の門病院、東京大学、東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得て行う。治療開発を前提とした研究であり、動物実験、臨床試験を行う予定のため、倫理委員会の指針、動物実験の対する指針、および研究に関与するあらゆる倫理指針を遵守する。動物の取り扱い、苦痛を伴うものは必ず全身麻酔下に行い、両眼が失われる可能性のある場合は片眼のみに処置を行う。

全ての実験において動物は [the Association for Research in Vision and Ophthalmology](#) の規約および、[実験動物の飼養及び保管等に関する基準（総理府）](#) に従って扱う。人を扱う研究では、[ヘルシンキ宣言（世界医師会総会 World Medical Assembly）](#) の勧告に従って行う。また遺伝子解析は [ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）](#) を遵守する。具体的には以下のように行う。患者を対象とする臨床試験においては十分な説明をした後、文書による同意を得てから行う（[インフォームド・コンセント](#)）。

C. 研究結果：

- (1) 網膜分枝静脈閉塞症の眼内 PEDF が黄斑血流量と相関した。
- (2) 網膜中心静脈閉塞症の眼内の sICAM-1、IL6、VEGF 1、MCP-1、PTX3 と黄斑浮腫程度が相関した。
- (3) 網膜中心静脈閉塞症に対するトリアムシノロンの注射により IL6 濃度が低下している症例程、黄斑浮腫が軽減した。
- (4) トリアムシノロン硝子体注射により網膜中心静脈閉塞症の網膜感度が上昇した。
- (5) 黄斑部機能と網膜感度が通常の網膜静脈閉塞よりも黄斑型でより低下した。
- (6) 硝子体サンプル中の CPG island 部位 21,693 遺伝子とプロモーター部位 16,735 遺伝子の全遺伝子のメチル化解析を行った結果、メチル化率は網膜症+>>網膜症-であった。
- (7) 全遺伝子のうち、メチル化率の高い遺伝子上位5種は血管新生/血管内皮増殖の転写因子と低酸素誘導性の転写因子であった。
- (8) 眼内（前房水）中の抗老化遺伝子であるサーチュイン濃度は加齢黄斑変性のある患者では黄斑変性のない患者よりも低下していた。

C. 研究結果の続き

(9)加齢黄斑変性患者の尿中乳酸塩濃度は基準値に対し平均 872.9%増加し、尿中ピルビン酸塩濃度は基準値に対し平均 223.9%増加していた。

(10)加齢黄斑変性症ではミトコンドリア機能を反映する乳酸塩／ピルビン酸塩比は基準値に対して 418.3%増加していた。

(11)メチル化抑制剤の動物眼への点眼により老化の指標となる白内障予防効果が得られた。

D. 考察：

(1) 眼内液のサイトカイン濃度の測定は網膜硝子体疾患の予後予測に役立つと考えられる。

(2)メチル化解析により眼内遺伝子のメチル化が網膜症の病態に関与していると考えられる。

(3)血管維持に必要な転写因子のメチル化が、網膜血管障害発症に関与している可能性がある。

(4)加齢黄斑変性患者で、解糖系と TCA サイクルの中間体であるピルビン酸の増加と、ピルビン酸の還元で産生する乳酸塩が尿中に増加しており、乳酸塩／ピルビン酸塩比が高いことは解糖系における ATP 産生の低下が加齢に影響していると考えられる。

(5)メチル化抑制が眼加齢疾患予防に有用であると考えられる。

E. 結論

網膜血管閉塞性疾患において、抗炎症薬物投与により眼内炎症性サイトカインや血管新生促進因子を減らすというエビデンスが証明された。眼内の血管維持に必要な転写遺伝子のメチル化が網膜血管障害ならびに眼加齢に関与していると考えられた。また、エピジェネティクス制御を目的とした、メチル化抑制剤（ヒストン脱アセチル化酵素）の点眼治療が眼加齢疾患の予防に有効である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表 2011年-2014年3月英文発表 69編。

代表論文5編を下記に記載する。

1. Mimura T, Noma H, Funatsu H. Epigenetic regulation of retinal stem cells. *International Journal of Stem Cell Research and Transplantation (IJST)* 2013;103:1-2.
2. Mimura T, Noma H, Funatsu H, Yamagami S. Next-generation sequencers: what can we learn? *J Bioanal Biomed* 2013;5(2):1-3
3. Mimura T, Kaji Y, Noma H, Funatsu H, Okamoto S. The role of SIRT1 in ocular aging. *Exp Eye Res.* 2013 Jul 26;116C:17-26.
4. Noma H, Mimura T. Aqueous soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res.* 2013 Aug 23.
5. Mimura T, Noma H, Funatsu H, Kondo A, Matsubara M. Retinal neuroprotective effect of Sirtuins. *JSM Ophthalmol* 2014;2(1):1016.

2. 学会発表・招待講演

国内発表 32回 海外発表 3回 今年度発表を以下に記載する。

1. 三村達哉、亀井裕子、五嶋摩理、近藤亜紀、松原正男、涙液中特異的 IgE 抗体価とアレルギー性結膜炎他覚的所見の関係、第 117 回日本眼科学会総会、東京 2013 年 4 月 4 日
2. 三村達哉、アレルギー性結膜炎と小麦アレルギーの関係、第 79 回東京女子医大 東医療センター眼科医局講演会 東京 2013 年 5 月 25 日
3. 齋藤勇祐、亀井裕子、三村達哉、五嶋摩理、松原正男、眼帯状疱疹における角膜炎発症の関連因子、フォーサム 2013 第 50 回 日本眼感染症学会、大阪 2013 年 7 月 12 日
4. 五嶋摩理、近藤亜紀、亀井裕子、三村達哉、松原正男 涙点プラグ留置後 2 年で太鼓締めをきたした 1 例の臨床経過と組織学的検討、フォーサム 2013 第 2 回涙道涙液学会 大阪 2013 年 7 月 12 日
5. 三村達哉、PCR 法の臨床応用、角結膜疾患診療ナビ 学術講演会、東京 2013 年 10 月 2 日
6. 三村達哉、白内障を治そう! 荒川区医師会、東京 2013 年 10 月 5 日
7. 三村達哉、角膜内皮の老化と再生、第 80 回東京女子医大 東医療センター眼科医局講演会、東京 2013 年 10 月 12 日
8. 三村達哉、亀井裕子、五嶋摩理、松原正男、市瀬孝道、アレルギー性結膜炎患者数と大気中 PM2.5 の関係、第 67 回日本臨床眼科学会 横浜 2013 年 10 月 31 日
9. 深山杏里、三村達哉、五嶋摩理、亀井裕子、近藤亜紀、松原正男アレルギー性結膜炎患者におけるネコ特異的 IgG 第 67 回日本臨床眼科学会 横浜 2013 年 10 月 31 日
10. 横佐古加奈子、三村達哉、五嶋摩理、亀井裕子、松原正男、加齢黄斑変性における解糖系代謝、第 67 回日本臨床眼科学会 横浜 2013 年 10 月 31 日
11. 五嶋摩理、太刀川貴子、大熊博子、亀井裕子、三村達哉、近藤亜紀、松原正男、手術に至った視神経腫瘍の小児例、第 67 回日本臨床眼科学会 横浜 2013 年 10 月 31 日
12. 上順子、三村達哉、中静隆之、岸本修一、佐藤新兵、竇一博、福原紀章、山田正三、森樹郎、下垂体腫瘍患者における網膜神経線維層の解析、第 67 回日本臨床眼科学会、横浜 2013 年 10 月 31 日
13. 近藤亜紀、三村達哉、松原正男、翼状片術後 50 年で角膜穿孔に至り、新鮮角膜輪部強膜移植にて治癒した一例 角膜カンファランス 2014 第 38 回日本角膜学会総会 第 30 回日本角膜移植学会、沖縄 2014 年 1 月 30 日
14. 三村達哉、アレルギー性結膜炎の診断法 ARABO Seminar、東京 2014 年 3 月 7 日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他・賞罰
 - ①平成 23 年 8 月 三村達哉:財団法人東京医学会 医学研究助成
 - ②平成 23 年 10 月 三村達哉:第 1 回ジョンソン・エンド・ジョンソン コンタクトレンズ リサーチ アワード
 - ③平成 24 年 4 月 三村達哉:第 17 回 ROHTO AWARD
 - ④平成 25 年 9 月 三村達哉:第 28 回基礎医学医療研究助成

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Mimura T, Tabata Y, Amano S.	Transplantation of corneal stroma reconstructed with gelatin and multipotent pr	Daniel Eberli	Regenerative Medicine and Tissue Engineering: Fro	InTech	Croatia	2011	347-362
Mimura T, Yokoo S, Yamagami S.	Corneal endothelial tissue bioengineering using cultured human corneal endothelial precursor cells.	Jose A. Andrade,	Regenerative Medicine and Tissue Engineering	InTech	Croatia	2013	429-445

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Honda N, Mimura T , Hotehama A, Usui T, Sugisaki K, Fukuoka S, Amano S.	Laser treatment of giant iris cyst with nanophthalmos.	Int Ophthalmol	31	17-20.	2011
Mimura T , Usui T, Mori M, Funatsu H, Noma H, Yamamoto H, Aixinjueluo W, Amano S.	Relationship between total tear and serum IgE in allergic conjunctivitis.	Int Arch Allergy Immunol.	154	349-52.	2011
Mimura T , Usui T, Mori M, Funatsu H, Noma H, Amano S.	Rapid immunochromatographic measurement of specific tear IgE in moderate to severe cases of allergic conjunctivitis with immfast check JI in the spring.	Cornea.	30	524-7.	2011
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Eguchi S, Shimada K, Hori S.	Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion.	Curr Eye Res	36	256-63.	2011
Mimura T , Usui T, Obata H, Yamagami S, Mori M, Funatsu H, Noma H, Dou K, Amano S.	Severity and determinants of pinguecula in a hospital-based population.	Eye Contact Lens	37	31-35.	2011
Hotehama A, Mimura T , Usui T, Kawashima H, Amano S.	Sudden onset of amantadine-induced reversible bilateral corneal edema in an elderly patient: Case report and literature review.	Jpn J Ophthalmol.	55	71-74.	2011
Funatsu H, Noma H, Mimura T , Eguchi S.	Vitreous inflammatory factors and macular oedema.	Br J Ophthalmol.	96	302-4	2012
Mimura T , Usui T, Mori M, Funatsu H, Noma H, Yamamoto H, Aixinjueluo W, Amano S.	Relation between total tear IgE and specific serum IgE in seasonal allergic conjunctivitis.	Cornea	30	790-5.	2011
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Eguchi S, Shimada K.	Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with central retinal vein occlusion.	Br J Ophthalmol.	95	788-92.	2011
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Eguchi S, Shimada K.	Visual prognosis and vitreous molecules after vitrectomy for macular edema with branch retinal vein occlusion.	Clin Ophthalmol.	5	223-9	2011
Mimura T , Usui T, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Toyono T, Mori M, Amano S.	Relationship between conjunctivochalasis and refractive error.	Eye Contact Lens	37	71-8.	2011
Mimura T , Usui T, Mori M, Funatsu H, Noma H, Amano S.	Specific tear IgE in patients with moderate-to-severe autumnal allergic conjunctivitis.	Int Arch Allergy Immunol.	56	381-386.	2011
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Harino S, Shimada K.	Functional-morphological correlates in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema.	Retina.	31	2102-8.	2011
Mimura T , Mori M, Obata H, Usui T, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Amano S.	Conjunctivochalasis: associations with pinguecula in a hospital-based study.	Acta Ophthalmol.	21	In press	2011
Fukuoka S, Amano S, Honda N, Mimura T , Usui T, Araie M.	Effect of trabeculectomy on ocular and corneal higher order aberrations.	Jpn J Ophthalmol.	55	460-6.	2011
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Eguchi S, Hori S.	Soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 and inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion.	Am J Ophthalmol.	152	669-677.	2011

研究成果の刊行に関する一覧表 (続き)

Mimura T , Nakashizuka T, Kami J, Kohmura M, Sato S, Dou K, Mori M.	Asymptomatic subconjunctival entrapment of a cilium.	Int Ophthalmol.	31	325-6.	2011
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Shimada K.	Influence of ischemia for visual function in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema.	Clinical Ophthalmology	5	679-685.	2011
Mimura T , Obata H, Usui T, Mori M, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Amano S.	Pinguecula and diabetes mellitus.	Cornea.	31	264-8.	2012
Noma H, Funatsu H, Harino S, Sugawara T, Mimura T , Shimada K.	Association of electroretinogram and morphological findings in branch retinal vein occlusion with macular edema.	Doc Ophthalmol.	123	83-91.	2011
Noma H, Funatsu H, Mimura T .	Vascular endothelial growth factor and Interleukin-6 are correlated with serous retinal detachment in central retinal vein occlusion.	Curr Eye Res.	37	62-7	2012
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Tatsugawa M, Shimada K, Eguchi S.	Vitreous Inflammatory Factors and Serous Macular Detachment in Branch Retinal Vein Occlusion.	Retina.	32	86-91.	2012
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Shimada K.	Visual function and serous retinal detachment in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema: a case series.	BMC Ophthalmol.	11	29	2011
Mimura T , Nakashizuka T, Mori M.	Recent advances and history of vitreous surgery.	Journal of Healthcare Engineering	2	447-458	2011
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Eguchi S, Shimada K.	Influence of vitreous factors after vitrectomy for macular edema in patients with central retinal vein occlusion.	Int Ophthalmol.	31	393-402.	2011
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Eguchi S, Shimada K.	Inflammatory factors in major and macular branch retinal vein occlusion.	Ophthalmologica.	227	146-52	2012
Mimura T , Yamagami S, Yokoo S, Usui T, Amano S.	Prospects for Descemet stripping automated endothelial keratoplasty using cultured human corneal endothelial cells.	J Transplant Technol Res	1	S2-001	2011
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Eguchi S.	Vitreous inflammatory factors and serous retinal detachment in central retinal vein occlusion: a case control series.	J Inflamm (London)	8	38	2011
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Eguchi S.	Vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with retinal vein occlusion.	Ophthalmic Res	48	56-58.	2012
Mimura T , Nakashizuka T, Kami J, Kohmura M, Sato S, Dou K, Mori M.	Bilateral choroidal detachment after cord blood stem cell transplantation in an adult patient with acute myeloid leukemia.	Int Ophthalmol		in press	
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Shimada K.	Functional-morphological changes after intravitreal injection of triamcinolone acetate for macular edema with branch retinal vein occlusion.	J Ocul Pharmacol Ther.	Feb 3.	in press	2012
Mimura T , Usui T, Yamagami S, Miyai T, Amano S.	Relation between Total Tear IgE and Severity of Acute Seasonal Allergic Conjunctivitis.	Curr Eye Res	37(10)	864-70.	2012
Noma H, Funatsu H, Mimura T .	Pigment epithelium-derived factor is related to macular microcirculation in patients with macular edema and branch retinal vein occlusion.	Int Ophthalmol	32(5)	485-9	2012
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Shimada K.	Macular sensitivity and morphology after intravitreal injection of triamcinolone acetate for macular edema with branch retinal vein occlusion.	Retina	32(9)	1844-52	2012
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Shimada K.	Perifoveal Microcirculation in Macular Oedema with Retinal Vein Occlusion.	Open Ophthalmol J.	6	63-64.	2012
Noma H, Funatsu H, Mimura T , Shimada K.	Comparison of the efficacy of intravitreal triamcinolone acetate for cystoid macular edema with versus without serous retinal detachment in branch retinal vein occlusion: influence on macular sensitivity and morphology.	BMC Ophthalmol.	12(1)	39	2012
Noma H, Funatsu H, Mimura T .	Association of electroretinographic parameters and inflammatory factors in branch retinal vein occlusion with macular oedema.	Br J Ophthalmol.	96(12)	1489-93	2012
Mimura T , Noma H, Funatsu H.	Development of surgical treatment for vitreous disease.	Surgical Science	3(11)	507-513	2012
Mimura T , Yokoo S, Yamagami S.	Tissue engineering of corneal endothelium.	J. Funct. Biomater	3(4)	726-744	2012
Mimura T , Yamazaki K.	Use of the femtosecond laser for cataract surgery with intraocular lens implantation.	J Transplant Technol Res	2	e116	2012
Noma H, Mimura T .	Macular sensitivity and morphology after intravitreal injection of triamcinolone acetate for macular edema secondary to central retinal vein occlusion.	Clin Ophthalmol.	6	1901-6	2012

研究成果の刊行に関する一覧表 (続き)

Noma H, Shimada K, Mimura T.	Foveal Sensitivity and Morphology in Major and Macular Branch Retinal Vein Occlusion.	Open Ophthalmol J.	6	104-9.	2012
Mimura T. , Noma H, Yamagami S.	Visual Accommodation and Advances in Management of Presbyopia.	Biol Syst	2	107	2012
Mimura T. , Usui T, Yamagami S, Miyai T, Amano S.	Relationship between total tear IgE and specific serum IgE in autumnal allergic conjunctivitis.	Cornea	32	14-9	2013
Mimura T.	Bilateral eyelid erythema associated with false eyelash glue.	Cutaneous and Ocular Toxicology	32(1)	89-90	2013
Noma H, Mimura T. , Eguchi S.	Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion.	JAMA Ophthalmol.	131(2)	160-5	2013
Noma H, Mimura T. , Shimada K.	Retinal function and morphology in central retinal vein occlusion with macular oedema.	Curr Eye Res.	38(1)	143-9	2013
Noma H, Funatsu H, Mimura T.	Changes of inflammatory factors after intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema with central retinal vein occlusion.	J Ocul Pharmacol Ther	29(3)	363-5	2013
Noma H, Shimada K, Mimura T.	Visual function after pars plana vitrectomy in macular edema with branch retinal vein occlusion.	Int Ophthalmol.	33(3)	227-36	2013
Mimura T. , Yamagami S, Amano S.	Corneal Endothelial Regeneration and Tissue Engineering.	Prog Retin Eye Res.	35	1-17	2013
Noma H, Mimura T. , Shimada K.	Changes of macular sensitivity and morphology after pars plana vitrectomy for macular edema with central retinal vein occlusion: a case series.	BMC Ophthalmol.	13(1)	2	2013
Mimura T. , Noma H, Funatsu H.	Epigenetic regulation of retinal stem cells. International	Journal of Stem Cell Research and Transplantation	103	1-2	2013
Mimura T. , Yamagami S, Kamei Y, Goto M, Matsubara M.	Influence of axial length on conjunctivochalasis.	Cornea	32(8)	1126-30	2013
Noma H, Funatsu H, Shimada K, Mimura T.	Influence of pars plana vitrectomy on macular sensitivity and morphology in patients with branch retinal vein occlusion and serous retinal detachment.	Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.	44(2)	160-7	2013
Noma H, Shimada K, Mimura T.	Influence of retinal ischemia on macular function after pars plana vitrectomy for macular edema with branch retinal vein occlusion.	Int Ophthalmol.	33(6)	677-86	2013
Noma H, Shimizu H, Mimura T.	Unilateral macular edema with central retinal vein occlusion in systemic lupus erythematosus: a case report.	Clin Ophthalmol.	7	865-867	2013
Mimura T. , Yamagami S, Kamei Y, Goto M, Matsubara M.	Specific IgE in tear fluid and features of allergic conjunctivitis.	Clin Ophthalmol	7	865-867	2013
Mimura T. , Noma H, Funatsu H, Yamagami S.	Next-generation sequencers: what can we learn?	J Bioanal Biomed	5(2)	1-3	2013
Mimura T. , Kaji Y, Noma H, Funatsu H, Okamoto S.	The role of SIRT1 in ocular aging.	Exp Eye Res.	116C	17-26	2013
Noma H, Mimura T.	Aqueous soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular edema with branch retinal vein occlusion.	Curr Eye Res.	38(12)	1288-90	2013
Noma H, Mimura T. , Tatsugawa M, Shimada K.	Aqueous flare and inflammatory factors in macular edema with central retinal vein occlusion: a case series.	BMC Ophthalmol.	11(1)	78	2013
Mimura T. , Yamagami S, Noma H, Kamei Y, Goto M, Kondo A,	Matsubara M. Specific IgE for wheat in tear fluid of patients with allergic conjunctivitis.	Cutan Ocul Toxicol.		In press	2014
Mimura T. , Noma H, Funatsu H, Kondo A, Matsubara M.	Retinal neuroprotective effect of Sirtuins.	JSM Ophthalmol	2(1)	1016	2014
Mimura T. , Yamagami S, Kamei Y, Goto M, Kondo A, Matsubara M.	Measurement of Specific Tear IgE With ImmunoCAP Rapid.	Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology		In press	2014
Mimura T. , Yamagami S, Kamei Y, Goto M, Kondo A, Matsubara M.	Measurement of Specific Tear IgE With ImmunoCAP Rapid.	Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology		In press	2014
Noma H, Mimura T. , Masahara H, Shimada K.	Pentraxin 3 and other inflammatory factors in central retinal vein occlusion and macular edema.	Retina	34(2)	352-9	2014
Mimura T. , Noma H, Yamagami S.	Conjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap.	J Investig Allergol Clin Immunol.		In press	2014
Noma H, Funatsu H, Mimura T. , Shimada K.	Role of inflammation in macular edema with branch retinal vein occlusion.	Curr Eye Res		In press	2014

研究成果の刊行に関する一覧表（続き）

Noma H, Mimura T , Kuse M, Shimada K.	Association of electroretinogram and morphological findings in central retinal vein occlusion with macular edema.	Clin Ophthalmol	8	191-7	2014
Noma H, Mimura T Yasuda K, Shimura M.	Vascular endothelial growth factor and its soluble receptors-1 and -2 in iris neovascularization and neovascular glaucoma.	Ophthalmologica		In press	2014

III. 研究成果の刊行物・別刷

代表的な英文1報とレビュー論文1報のみ添付する

CLINICAL SCIENCES

Association of Inflammatory Factors With Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion

Hidetaka Noma, MD; Tatsuya Mimura, MD; Shuichiro Eguchi, MD

Objective: To evaluate the association between vitreous fluid levels of inflammatory factors and macular edema in patients with branch retinal vein occlusion (BRVO).

Methods: In 39 patients with BRVO and macular edema and 21 individuals with idiopathic macular hole (MH) serving as controls, vitreous fluid samples were obtained during vitreoretinal surgery, and the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble VEGF receptor 2 (sVEGFR-2), soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1), interleukin 6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), pentraxin 3 (PTX3), and pigment epithelium-derived factor (PEDF) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Macular edema was examined by optical coherence tomography.

Results: Vitreous fluid levels of sVEGFR-2, VEGF, sICAM-1, IL-6, MCP-1, and PTX3 were significantly

higher in the patients with BRVO than in those with MH; however, the PEDF level was significantly lower in the BRVO group. Vitreous fluid levels of all 7 factors were significantly correlated with the retinal thickness at the central fovea. There were also significant correlations of sVEGFR-2 with sICAM-1, IL-6, MCP-1, and PTX3 but no correlation with VEGF. However, there were significant correlations of VEGF with sICAM-1, IL-6, MCP-1, and PEDF in the BRVO group.

Conclusions: Vitreous fluid levels of sVEGFR-2, VEGF, sICAM-1, IL-6, MCP-1, PTX3, and PEDF are strongly correlated with retinal vascular permeability and the severity of macular edema in patients with BRVO. These findings may be useful for understanding macular edema and developing new treatments for BRVO.

JAMA Ophthalmol. 2013;131(2):160-165

Experimental Eye Research 116 (2013) 17–26

Contents lists available at ScienceDirect

 **Experimental Eye Research** 

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yexer

Review

The role of SIRT1 in ocular aging 

Tatsuya Mimura^{a,*}, Yuichi Kaji^b, Hidetaka Noma^c, Hideharu Funatsu^c,
Shinseiro Okamoto^d

^a Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, 2-1-10 Nishitogu, Arakawa-ku, 116-8567 Tokyo, Japan
^b Department of Ophthalmology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan
^c Department of Ophthalmology, Yachiyo Medical Center, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo, Chiba, Japan
^d Okamoto Eye Clinic, Yamato, Kanagawa, Japan

ARTICLE INFO

Article history:
Received 7 August 2012
Accepted in revised form 16 July 2013
Available online 26 July 2013

Keywords:
review
SIRT1
eye

ABSTRACT

The sirtuins are a highly conserved family of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)-dependent histone deacetylases that helps regulate the lifespan of diverse organisms. The human genome encodes seven different sirtuins (SIRT1–7), which share a common catalytic core domain but possess distinct N- and C-terminal extensions. Dysfunction of some sirtuins have been associated with age-related diseases, such as cancer, type II diabetes, obesity-associated metabolic diseases, neurodegeneration, and cardiac aging, as well as the response to environmental stress. SIRT1 is one of the targets of resveratrol, a polyphenolic SIRT1 activator that has been shown to increase the lifespan and to protect various organs against aging. A number of animal studies have been conducted to examine the role of sirtuins in ocular aging. Here we review current knowledge about SIRT1 and ocular aging. The available data indicate that SIRT1 is localized in the nucleus and cytoplasm of cells forming all normal ocular structures, including the cornea, lens, iris, ciliary body, and retina. Upregulation of SIRT1 has been shown to have an important protective effect against various ocular diseases, such as cataract, retinal degeneration, optic neuritis, and uveitis, in animal models. These results suggest that SIRT1 may provide protection against diseases related to oxidative stress-induced ocular damage, including cataract, age-related macular degeneration, and optic nerve degeneration in glaucoma patients.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Association of Inflammatory Factors With Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion

Hidetaka Noma, MD; Tatsuya Mimura, MD; Shuichiro Eguchi, MD

Objective: To evaluate the association between vitreous fluid levels of inflammatory factors and macular edema in patients with branch retinal vein occlusion (BRVO).

Methods: In 39 patients with BRVO and macular edema and 21 individuals with idiopathic macular hole (MH) serving as controls, vitreous fluid samples were obtained during vitreoretinal surgery, and the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble VEGF receptor 2 (sVEGFR-2), soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1), interleukin 6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), pentraxin 3 (PTX3), and pigment epithelium-derived factor (PEDF) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Macular edema was examined by optical coherence tomography.

Results: Vitreous fluid levels of sVEGFR-2, VEGF, sICAM-1, IL-6, MCP-1, and PTX3 were significantly

higher in the patients with BRVO than in those with MH; however, the PEDF level was significantly lower in the BRVO group. Vitreous fluid levels of all 7 factors were significantly correlated with the retinal thickness at the central fovea. There were also significant correlations of sVEGFR-2 with sICAM-1, IL-6, MCP-1, and PTX3 but no correlation with VEGF. However, there were significant correlations of VEGF with sICAM-1, IL-6, MCP-1, and PEDF in the BRVO group.

Conclusions: Vitreous fluid levels of sVEGFR-2, VEGF, sICAM-1, IL-6, MCP-1, PTX3, and PEDF are strongly correlated with retinal vascular permeability and the severity of macular edema in patients with BRVO. These findings may be useful for understanding macular edema and developing new treatments for BRVO.

JAMA Ophthalmol. 2013;131(2):160-165

BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION (BRVO) often results in macular edema, which is the chief cause of visual impairment in patients with BRVO.

Although the pathogenesis of macular edema in these patients is unclear, retinal changes due to BRVO (including hemorrhage) are known to cause local inflammation. After retinal vein occlusion, there is increased rolling and adhesion of leukocytes to the retinal vein walls that lead to stagnation of blood flow,¹ so inflammation may play a key role in the pathogenesis of BRVO. The role of inflammation is supported by reports that intravitreal injection of triamcinolone acetonide lessens macular edema in patients with BRVO² and that the aqueous flare value is significantly higher in patients with retinal vein occlusion than in healthy individuals.³

Various molecules that are secreted into the vitreous fluid may be associated with ocular abnormalities, although the vitreous levels of soluble inflammatory factors might not necessarily reflect their tissue levels, especially the amounts in the retinal microenvironment. However, the concentrations of soluble factors secreted into the vitreous fluid have been reported⁴ to influence visual prognosis. There is evidence that

upregulation of inflammatory factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 2 (VEGFR-2), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), interleukin 6 (IL-6), and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), or downregulation of anti-inflammatory factors, such as pigment epithelium-derived factor (PEDF), and a subsequent increase in leukocyte-endothelial interactions contribute to breakdown of the blood-retinal barrier (BRB).⁵⁻⁷ The levels of VEGF, IL-6, soluble ICAM-1 (sICAM-1), soluble VEGFR-2 (sVEGFR-2), and PEDF in the vitreous fluid are independently related to vascular permeability in patients with BRVO and macular edema.⁸⁻¹⁰ Blocking the actions of inflammatory factors has been shown⁵ to prevent leukostasis and an increase in retinal vascular permeability in rats, and development of macular edema in patients with BRVO has been reported^{7,11} to be accompanied by elevation of cytokines that regulate the inflammatory response. Thus, various inflammatory cytokines and other factors influence vascular permeability in the eye and are associated with macular edema in patients with BRVO.

Recently, long pentraxin 3 (PTX3) was reported to be an early indicator of myocardial infarction¹² and a predictor of

Author Affiliations:
Departments of Ophthalmology, Yachiyo Medical Center (Dr Noma) and Medical Center East (Dr Mimura), Tokyo Women's Medical University, Tokyo, and Eguchi Eye Hospital, Hakodate (Dr Eguchi), Japan.