

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣プログラム

成果報告書

提出日：平成 29 年 6 月 22 日

【基本情報】

○申請者

採 択 年 度：平成 28 年度

部 局 名 等：医学研究科医学専攻

職 名：講師

氏 名：赤木 忠道

研究課題名：緑内障における血流、構造、視機能の縦断的解析

○渡航先

国 名：アメリカ合衆国

研究機関名：カリフォルニア大学サンディエゴ校

研究室名等：[研究室名] Hamilton Glaucoma Center/Shiley Eye Institute, Department of Ophthalmology

[職名等・氏名] Director, Hamilton Glaucoma Center, Robert N. Weinreb

渡 航 期 間：平成 28 年 5 月 29 日～平成 29 年 5 月 17 日 (354 日)

○渡航期間中の出張

出 張 先：Baltimore, USA

目 的：The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017 Annual Meeting および 2017 ARVO imaging in the Eye Conference への出席。本研究課題に関連する研究成果報告と情報収集。

期 間：2017 年 5 月 5 日から 5 月 10 日

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム 研究者派遣プログラム

[成果]

○プロジェクトの成果及び今後の展開

・研究概要

本プロジェクトの目的は、光干渉断層計(Optical coherence tomography: OCT)および OCT アンギオグラフィーを用いて眼局所の構造変化・血流状態・視機能障害の経時的関係を明らかにすることであった。

まず OCT アンギオグラフィーを用いて、緑内障では視神経乳頭あるいは視神経乳頭周囲だけでなく黄斑部の網膜でも血管減少が生じていることを確認した。また、この黄斑部網膜血管密度の経時的な減少は緑内障では比較的短期間であっても有意に検出可能であることも明らかにした。一部の緑内障の視神経乳頭周囲深部に局所的な血管脱落を認めることは以前報告していたが、今回視神経乳頭内部にも同様の局所的な血管脱落が存在することを明らかにした。この視神経乳頭内部の血管脱落は、篩状板の部分的な欠損と視神経周囲深部血管脱落と有意に関係していることも明らかにした。視神経乳頭と視神経乳頭周囲深部はともに短後毛様動脈に栄養されていることから、緑内障に伴う篩状板の構造変化が短後毛様動脈の血流障害を引き起こす可能性が示唆され、このことは緑内障の病態を考えるうえで非常に重要である。

また視神経乳頭出血は緑内障発症および進行の危険因子であることは知られているが、乳頭出血を契機に緑内障が進行するのか、あるいは進行が速い症例に乳頭出血が生じるだけなのかはこれまで分かっていなかった。今回、同一症例において乳頭出血前後での網膜神経線維層の菲薄化速度を OCT を用いて比較検討した結果、網膜神経線維層の菲薄化は乳頭出血後に乳頭出血の生じた部位を中心に進行すること、緑内障治療の強化によりその菲薄化速度は緩やかになり得ることを明らかにした。

これらの結果をふまえ、今後は視神経乳頭周囲および視神経乳頭内部の血流障害と緑内障進行への関与についてさらに深く検討する予定である。

・国際共同研究の立上げ・ネットワークの構築

近視と緑内障の関係は未解決な問題が多く残されている課題の一つである。近視は欧米に比して日本を含めたアジアにて頻度が高いため、アジアでは以前から近視と緑内障に関する研究が行われてきたが、近視と緑内障の関係についてはいまだに未解決な部分が多い。欧米ではこれまでは近視に関する研究は多くなかったが、最近になって欧米でも近視と緑内障の関心に興味向きつつあり大規模な多施設国際共同研究が計画されている。今回の渡航先であるカリフォルニア大学サンディエゴ校はその中心に位置しており、今後の世界規模の多施設研究に我々も参加する形で情報交換、情報提供を継続していく予定である。日本での緑内障診療において近視と緑内障の関係を理解することは極めて重要である。

・国際共著論文の投稿・発表等の状況、国際学会等での発表状況 [予定を含む]

【英文原著】

- ※ Akagi T, Zangwill LM, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Suh MH, Girkin CA, Liebmann JM, Weinreb RN: Rates of Local Retinal Nerve Fiber Layer Thinning before and after Disc Hemorrhage in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2017, In press
- ※ Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Saunders LJ, Suh MH, Wu Z, Manalastas PI, Akagi T, Medeiros FA, Weinreb RN: Peripapillary and Macular Vessel Density in Patients with Glaucoma and Single-Hemifield Visual Field Defect. *Ophthalmology*. 124(5):709-19, 2017
- ※ Akagi T, Zangwill LM, Shoji T, Suh MH, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Penteadó RC, Medeiros FA, Weinreb RN: Optical Coherence Tomography Angiography Microvasculature Dropout inside the Optic Disc in Primary Open-angle Glaucoma Eyes. *Ophthalmology*. Under review

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣プログラム

- ※ Shoji T, Zangwill LM, Akagi T, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Penteadó RC, Weinreb RN: Glaucoma Eyes have a Faster Rate of Macular Microvascular Dropout than Glaucoma suspects and Healthy Eyes: A Longitudinal Study. Am J Ophthalmol. Under review

【国際学会】

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017 Annual Meeting, May 6 – 11, 2017, Baltimore, USA

- ※ Akagi T, Zangwill LM, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Suh MH, Medeiros FA, Girkin CA, Liebmann JM, Weinreb RN: Rates of local retinal nerve fiber layer (RNFL) thinning before and after disc hemorrhage (DH) in glaucoma patients.
- ※ Shoji T, Zangwill LM, Akagi T, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Penteadó RC, Medeiros FA, Weinreb RN: The Rate of Macular Microvascular Dropout is Faster in Glaucoma Eyes than Glaucoma Suspect and Healthy Eyes: A Longitudinal Study.
- ※ Manalastas PIC, Zangwill LM, Saunders LJ, Daga F, Christopher M, Yarmohammadi A, Akagi T, Shoji T, Penteadó RC, Suh MH, Medeiros F, Weinreb R: The association between macula and optic nerve head optical coherence tomography angiography (OCT-A) vessel densities in glaucoma, glaucoma suspect and healthy eyes.
- ※ Penteadó RC, Zangwill LM, Daga FB, Christopher MA, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Shoji T, Akagi T, Medeiros FA, Weinreb RN: Relationship Between Optical Coherence Tomography Angiography Macular Vascular Density Measurements and Central Visual Field Results.
- ※ Yarmohammadi A, Zangwill LM, Saunders LJ, Diniz-Filho A, Belghith A, Suh MH, Akagi T, Manalastas PIC, Medeiros FA, Weinreb RN: Relationship Between Vascular and Structural Loss with the Severity of Visual Field Damage in Advanced Glaucoma Eyes.

・在外研究経験によって習得した能力等

渡航先機関では、診療は Shiley Eye Institute で行われるが、研究目的の検査はすべて隣接する Hamilton Glaucoma Center で行われている。そのため、被験者は検査の順番を長時間待つ必要はなく、一般の患者さんと顔を合わせることもなく、快適な環境で研究のための検査を受けることができる。一方、日本における臨床研究は診療と同じ施設で診療と並行して行うことが通常である。そのため、被験者にとって快適な環境が整っているとは必ずしも言えないのが現状である。今後日本で臨床研究を行っていくうえで是非参考にしたいシステムであると考えます。ただしこのシステムを実現するためにはコストの問題、物理的なスペースの問題など、現在の日本では解決する必要のある問題が多々あることも確かである。

渡航先機関ではスタディプロトコール作成の段階で複数の研究者によるしっかりした議論が行われていた。これは我々の従来のスタイルとは比べものにならないレベルであった。臨床研究においてスタディデザインが非常に重要であることを再確認させられるとともに、今後の研究において参考にしたいと考えている。

・在外研究経験を活かした今後の展開

在外研究を通して海外の多くの研究者と交流を持つことができた。それぞれの国によって疾患に対する常識が異なることもまれではない。違った角度から物事を見直すチャンスであり、それが新しい研究テーマのきっかけにもなることもありうる。また、共同研究によって研究の質を上げることも可能になると考えられる。

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣プログラム

英文成果報告書

○申請者情報

部 局 名 : Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine

職 名 : Junior Associate Professor

氏 名 : Tadamichi Akagi

研究課題名 : Longitudinal analysis of blood flow, structure, and visual function in glaucomatous eyes

渡 航 期 間 : From May 29, 2016 to May 17, 2017

○渡航先情報

国 名 : United States of America

研究機関名 : University of California, San Diego

研究室名等 : Hamilton Glaucoma Center/Shiley Eye Institute, Department of Ophthalmology

受入研究者名 : Rovert N. Weinreb

○渡航報告

The University of California, San Diego (UCSD) is a public institution that was founded in 1960. It lies alongside the Pacific Ocean in the La Jolla community of San Diego. The beach in La Jolla is extremely beautiful (Photo 1). The Shiley Eye Institute is the academic eye center at UCSD (Photo 2). The Hamilton Glaucoma Center at the Shiley Eye Institute is a Center of glaucoma research in UCSD (Photo 3).



Photo 1



Photo 2



Photo 3

Rovert N. Weinreb, M.D. was my supervisor (Photo 4). He is the Chairman and Distinguished Professor of Ophthalmology at the UCSD as well as Director of the Shiley Eye Institute and the Director of the Hamilton Glaucoma Center. Because he is a good clinician as well as one of the most famous glaucoma researchers, I could have many invaluable experiences about not only glaucoma research but also glaucoma medical care. He kindly respected my opinion about my research and I could use the tremendous amount of longitudinal data for my glaucoma research (Photo 5).

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣プログラム



Photo 4.



Photo 5

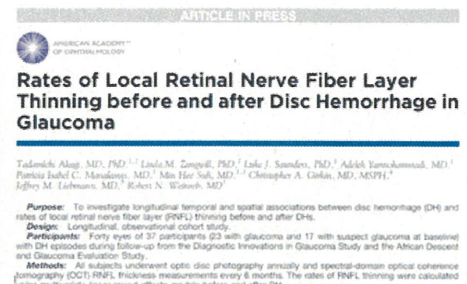


Photo 6

I could carry out several studies about glaucoma. One of them has been accepted for publication in the journal named Ophthalmology, in which I have proven that although glaucoma progresses after optic disc hemorrhage, glaucoma treatment intensification may have a beneficial effect in reducing this glaucoma progression (Photo 6). I made an oral presentation of this study in the ARVO 2017 at Baltimore, USA (Photos 7 and 8). The other two studies have been under review or in preparation for publication.

There always are more than 10 international research fellows in the Hamilton Glaucoma Center to study glaucoma. We could have good collaboration and discussion about research everyday (Photo 9).



Photo 7



Photo 8



Photo 9

The UCSD has many glaucoma specialists other than Dr. Weinreb, including Dr. Medeiros, Dr. Zangwill, Dr. Christopher, Dr. Welsbie, and Dr. Liu. I also could have good relationships with them. I could learn many valuable things from them and I hope that we could collaborate in the future.

Dr. Weinreb has trained more than 150 post-doctoral Fellows in Glaucoma, including numerous Chairs and many others who hold distinguished academic positions in the United States and throughout the world. I had several opportunities to get acquainted with some of them. This should be a good trigger that we can get in touch with each other in future.

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣プログラム

I could have a wonderful time with my family there. I am so grateful to have this wonderful opportunity and will use all of my experiences to our future research.



The people in Hamilton Glaucoma Center, UCSD.