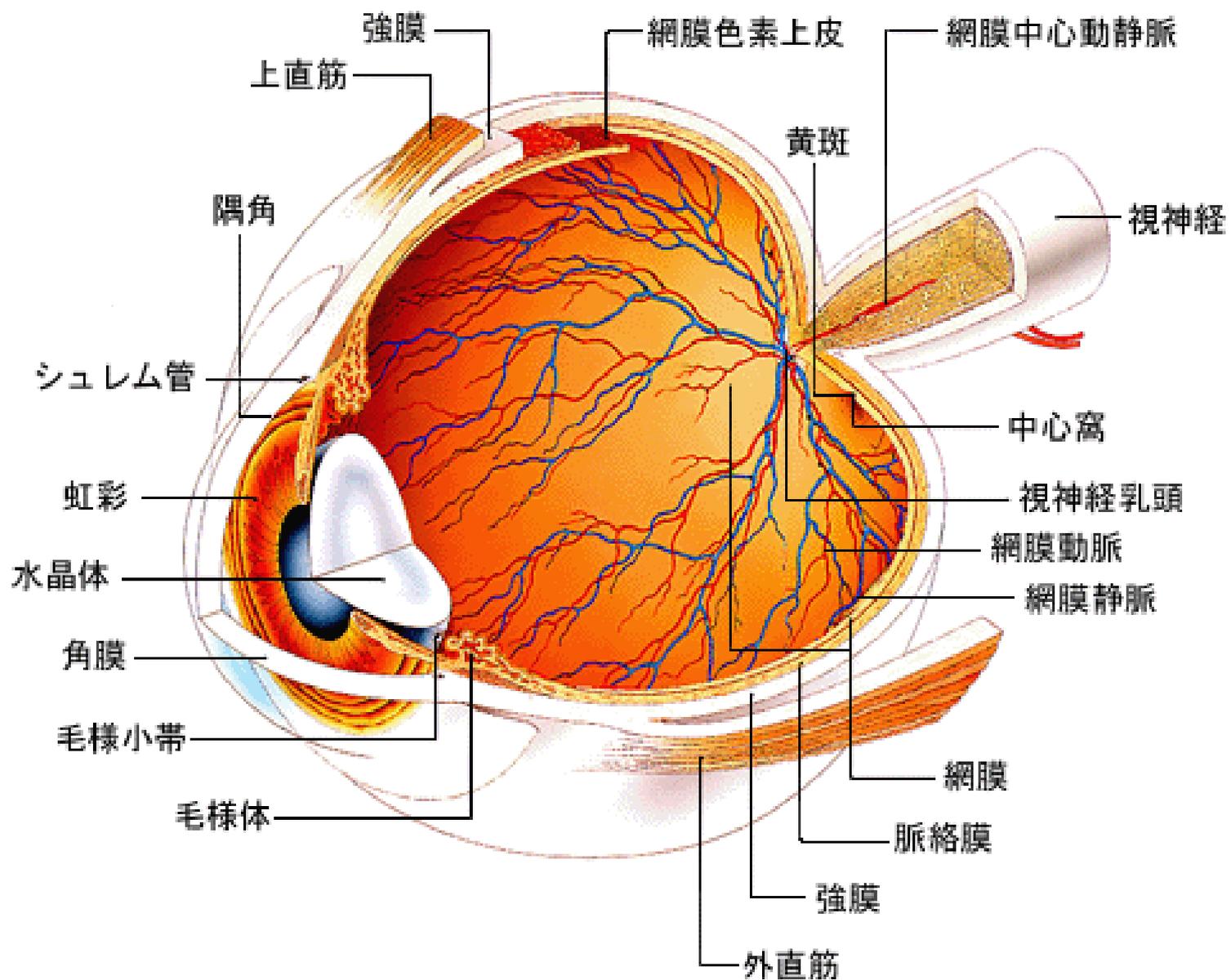


# 神経麻痺性角膜症の原因解明と 治療展望

和歌山県立医科大学 医学部  
眼科学講座 教授

雑賀 司珠也(さいかしずや)





**正常角膜**

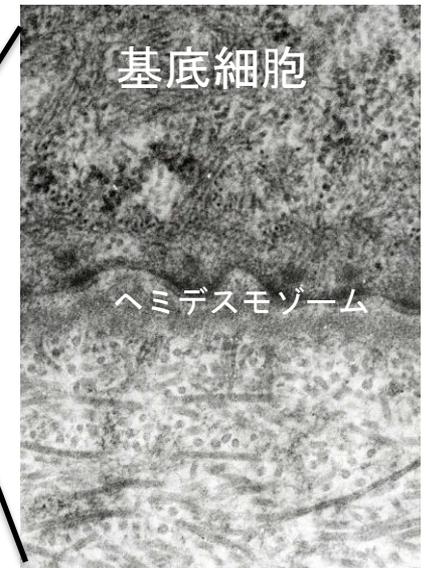
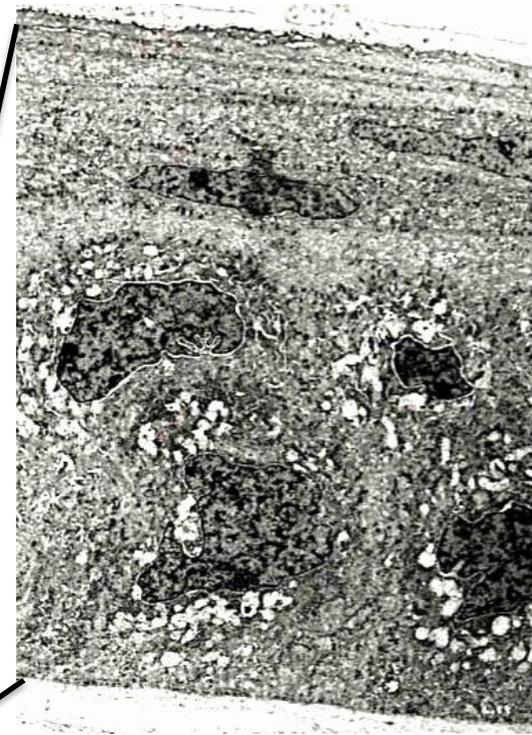
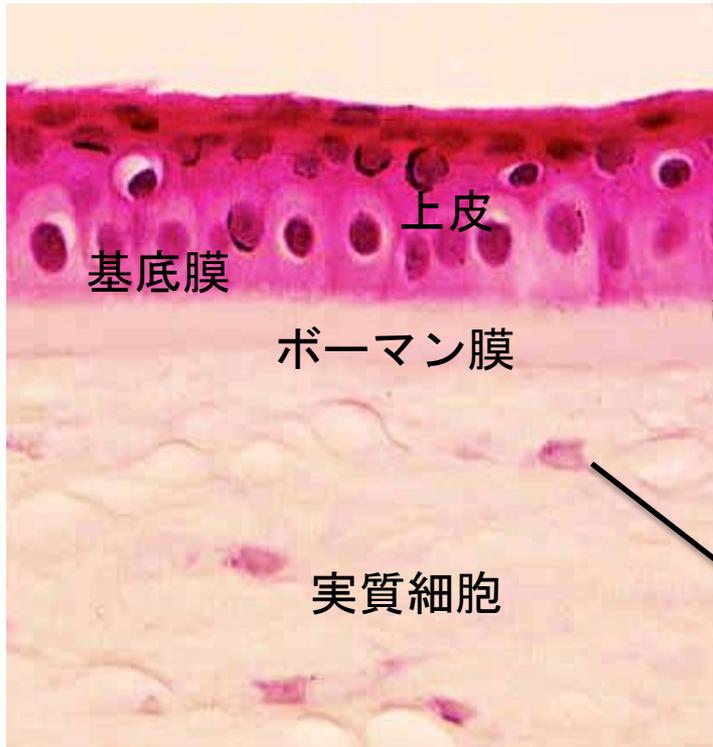
**アルカリ外傷**

**三叉神経障害**

**(神経麻痺性角膜症)**

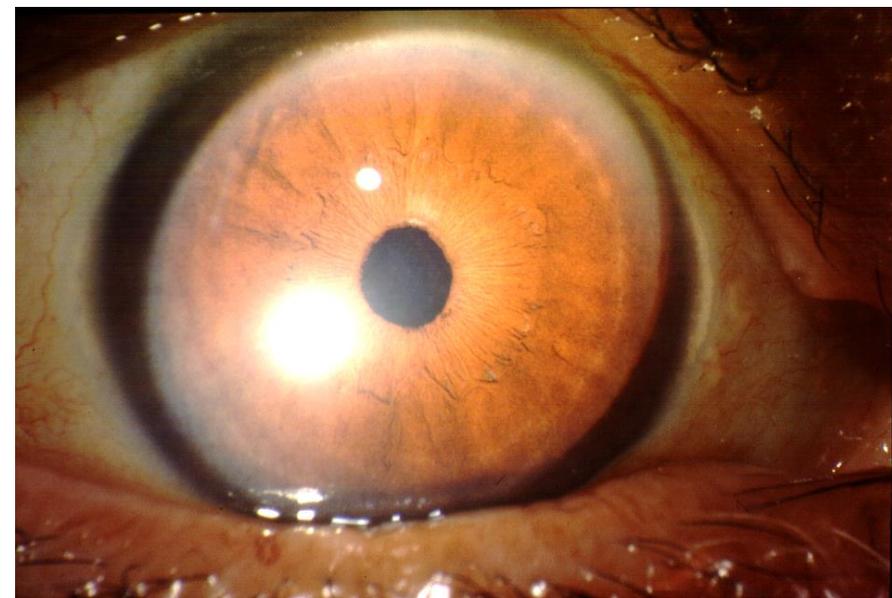
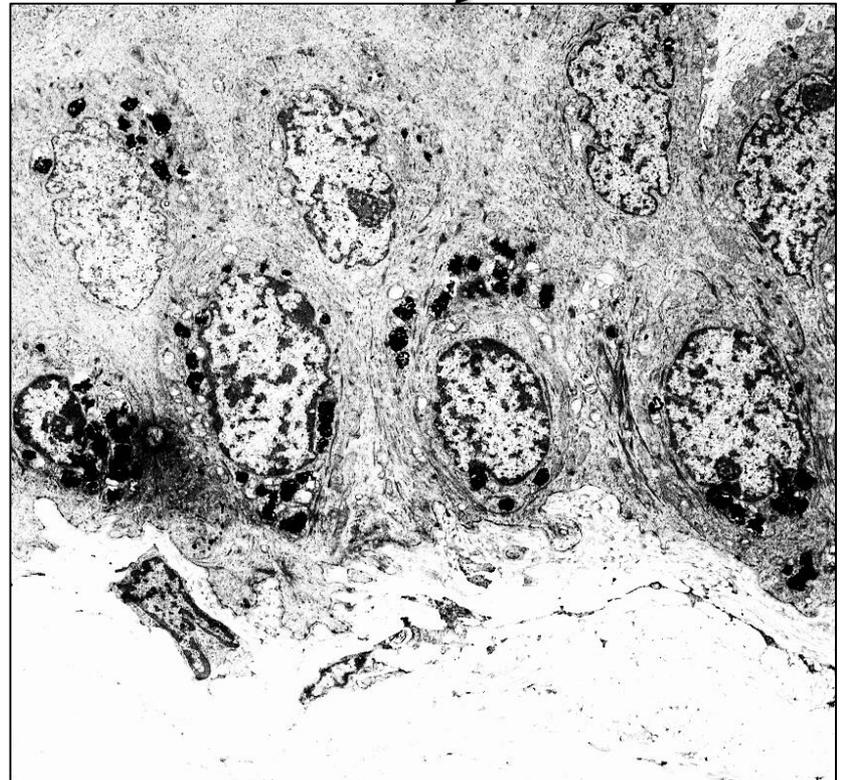
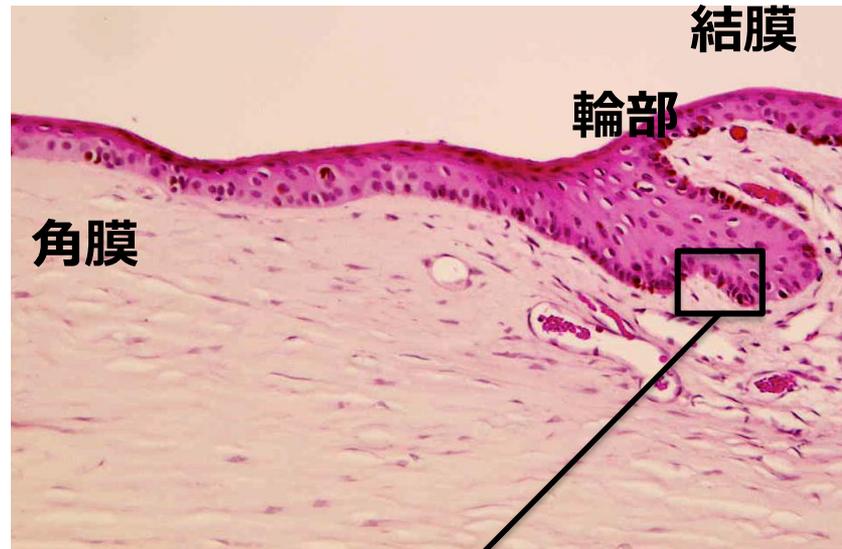
**透明治癒**

# ヒト角膜上皮

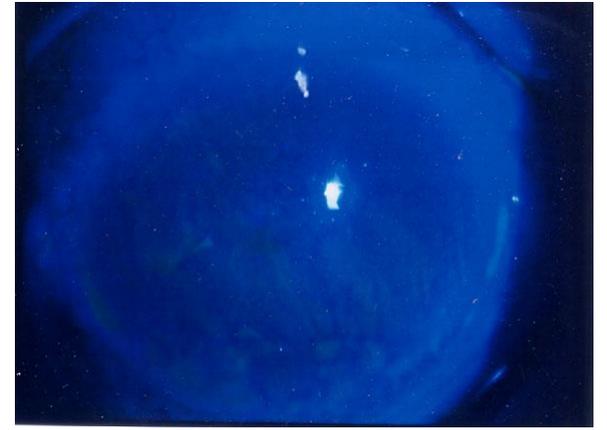
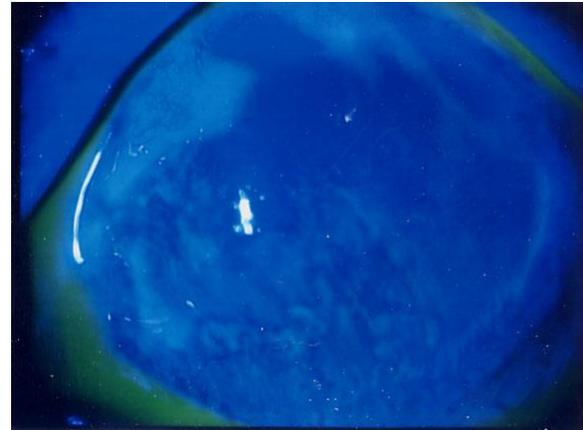
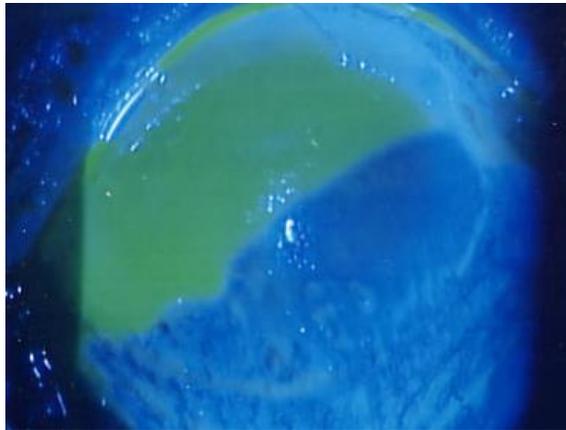
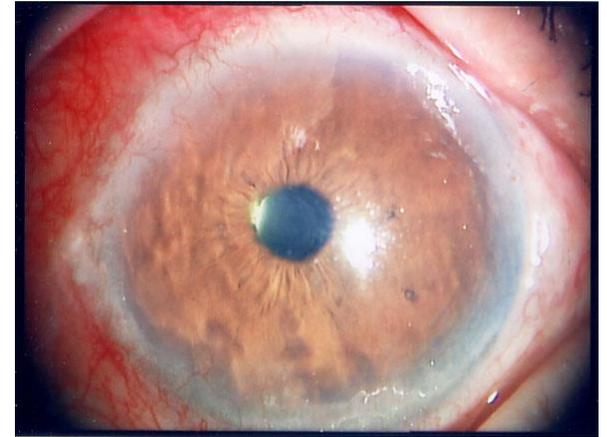
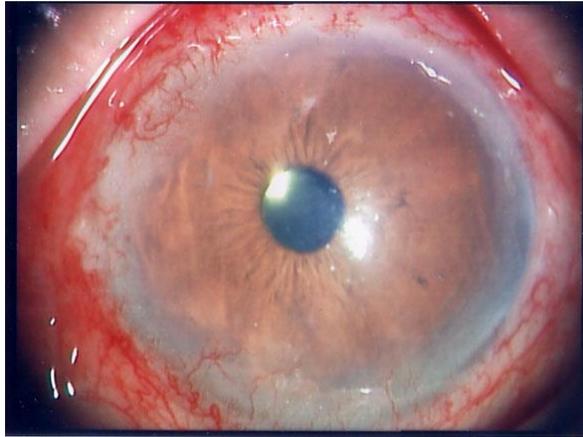


# 上皮恒常性の維持

## 輪部幹細胞の役割



# アルカリ暴露後の創傷治癒

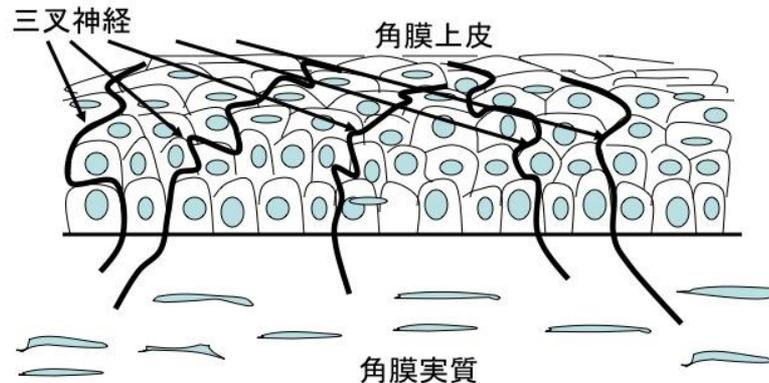
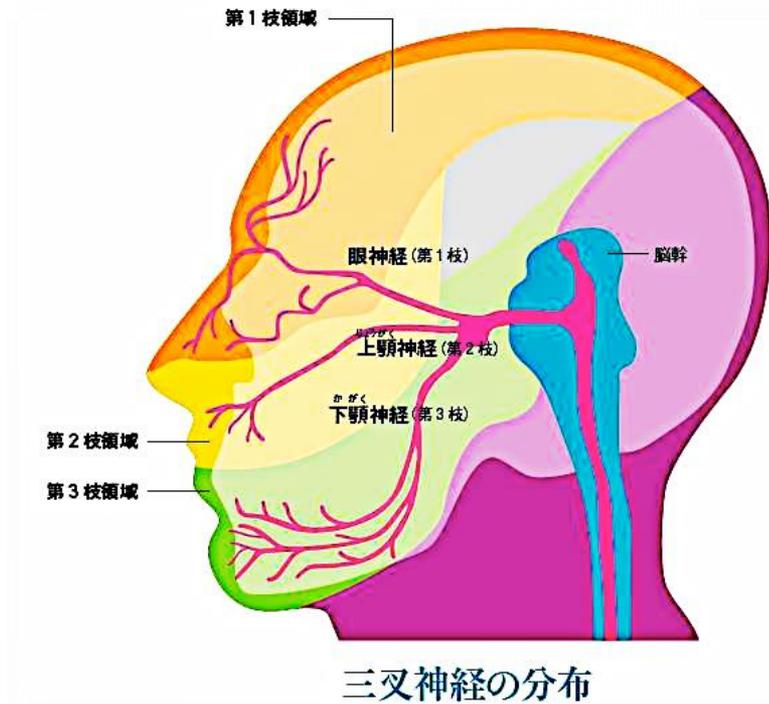


1日

7日

14日

# 三叉神経障害の原因



## 全身疾患

角膜ジストロフィー  
Goldenhar-Gorlin 症候群  
糖尿病  
らい病  
神経サルコイドーシス  
眼窩腫瘍、炎症  
脳幹障害  
顔面神経麻痺

## 眼手術

白内障手術  
屈折矯正手術  
網膜硝子体手術  
冷凍凝固術

## 感染

ウイルス感染 (単純ヘルペス、帯状ヘルペス)  
細菌性角膜潰瘍  
角膜アカントアメーバ感染

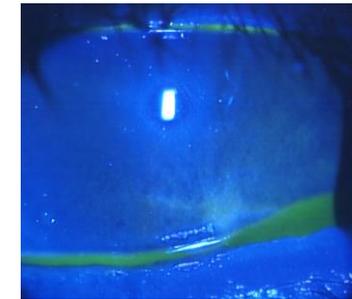
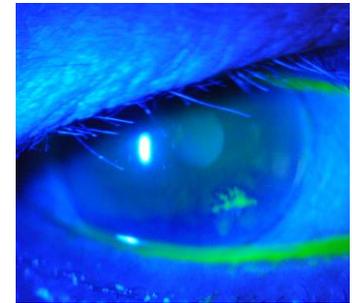
## 薬剤性

抗緑内障点眼薬 ( $\beta$ -ブロッカー)  
非ステロイド点眼薬  
麻酔点眼薬

## その他

角膜化学外傷、熱外傷  
コンタクトレンズ装着

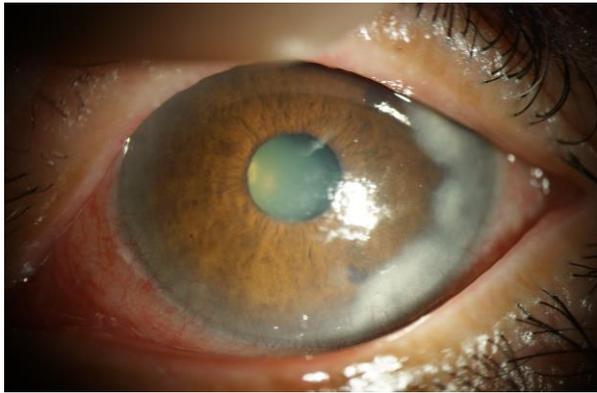
など



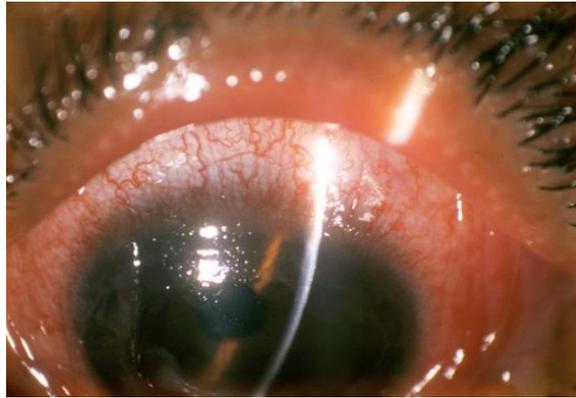
# 神經麻痺性角膜症

## *Neurotrophic keratopathy*

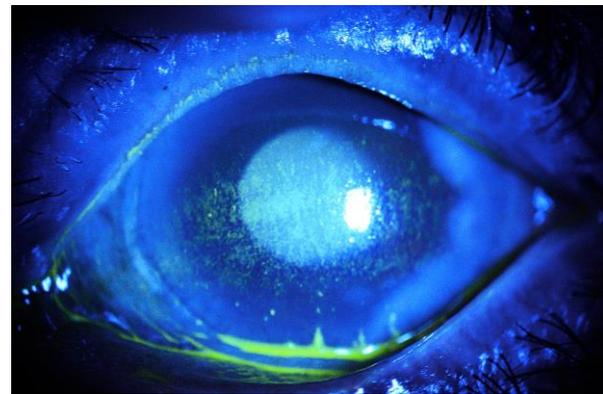
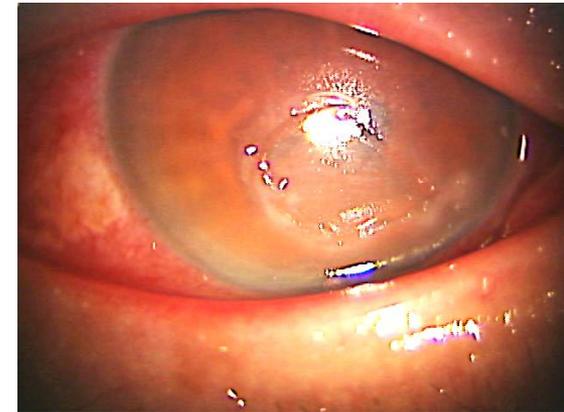
点状表層角膜症



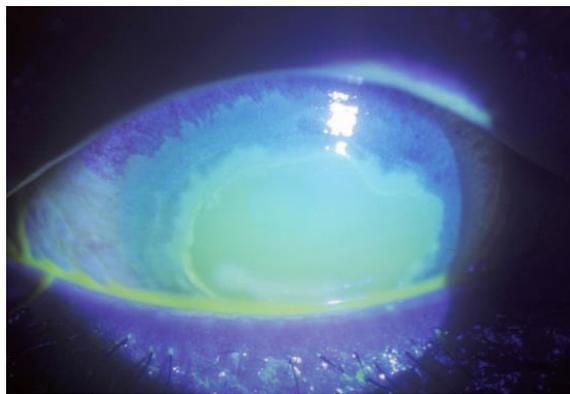
遷延性上皮欠損



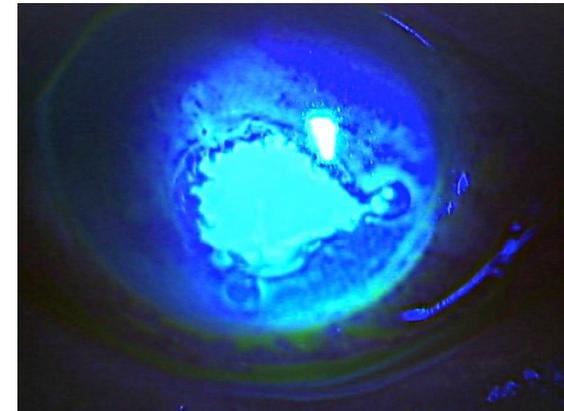
糖尿病角膜症



脳腫瘍手術後



脳腫瘍手術後

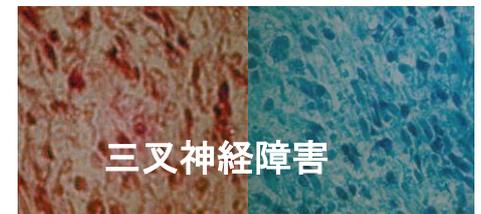
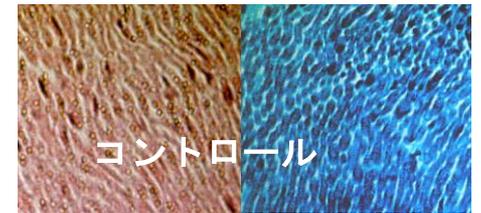
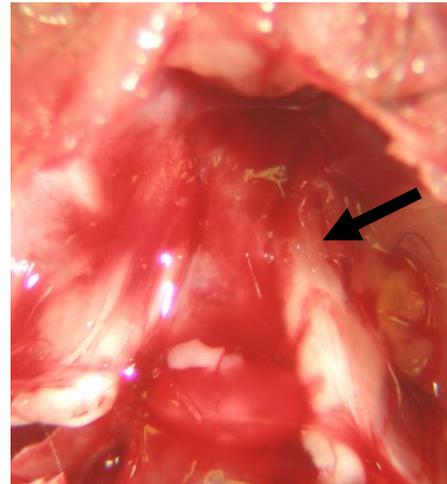
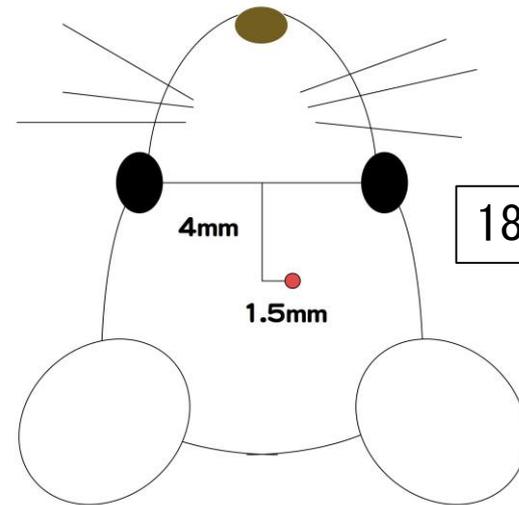


凡網膜光凝固処置後2日で発症  
痛覚の自覚無し、シルマー：4（右）、5mm（左）  
タリビッド眼軟膏塗布、テガダームによる矯正閉瞼  
1ヶ月で、角膜の混濁を残して、上皮欠損被服

# マウス実験的三叉神経障害

C57Bl/6マウス)の頭蓋外から  
バイポーラ電極を挿入

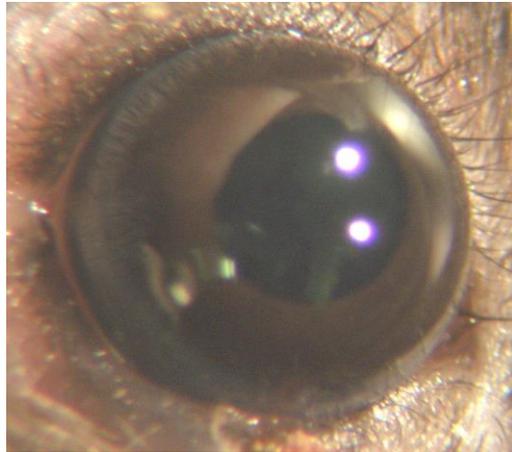
三叉神経第1枝を熱凝固した。



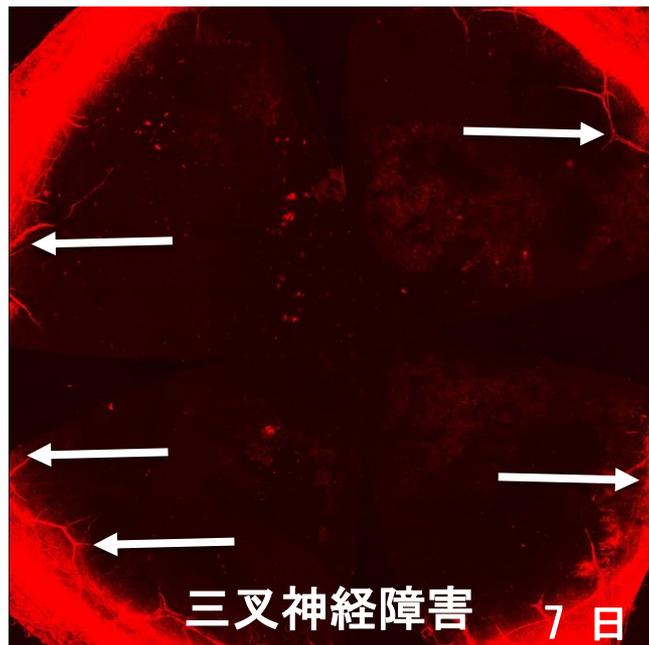
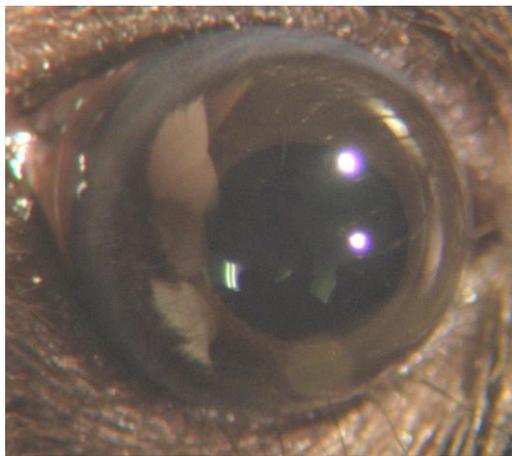
H. E.  
染色

Kluver-  
Barrera染色

# マウス三叉神経障害軽症モデル (20G)



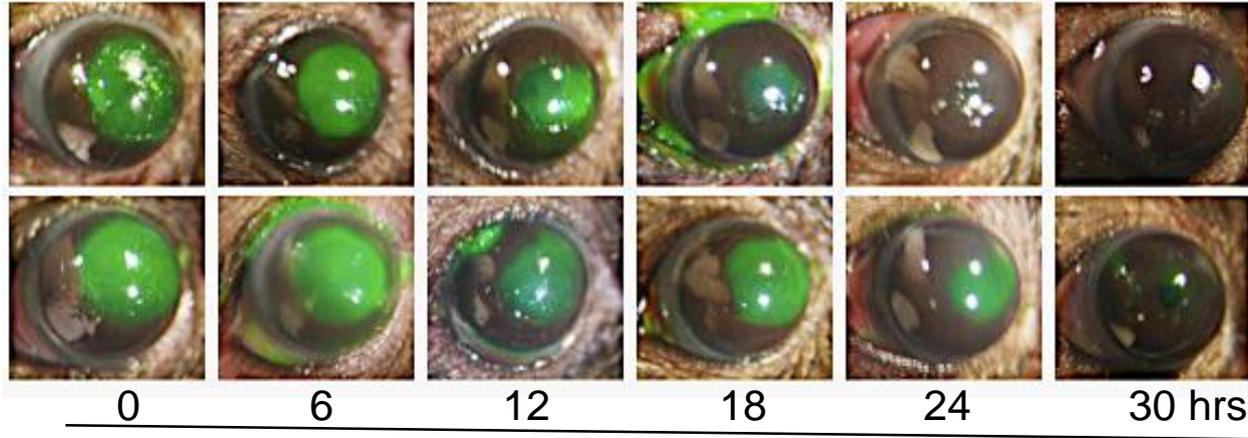
上皮創傷治癒  
研究



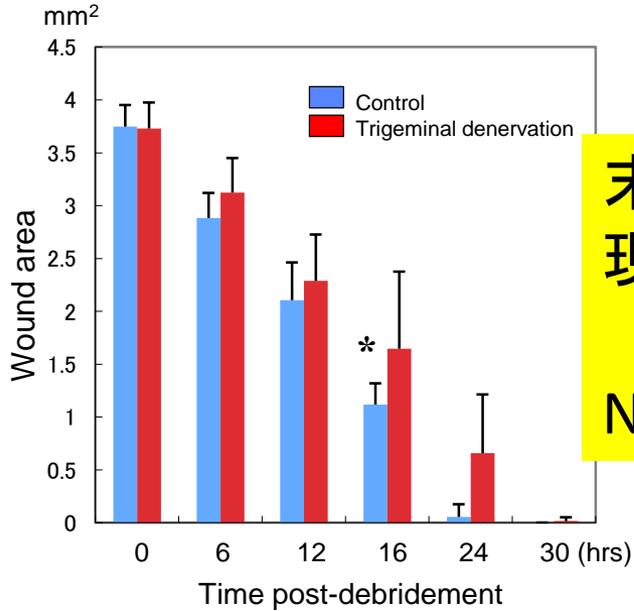
# マウス三叉神経障害軽症モデルでの上皮治癒

コントロール

三叉神経  
障害

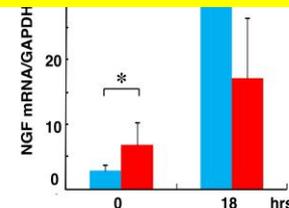
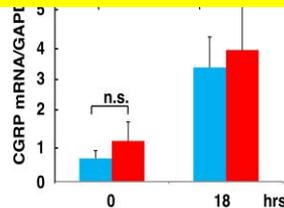
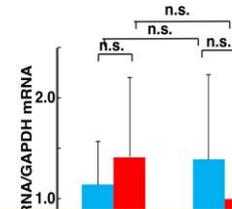
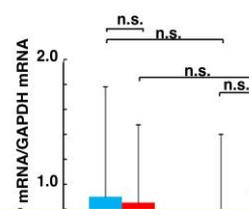


0 6 12 18 24 30 hrs



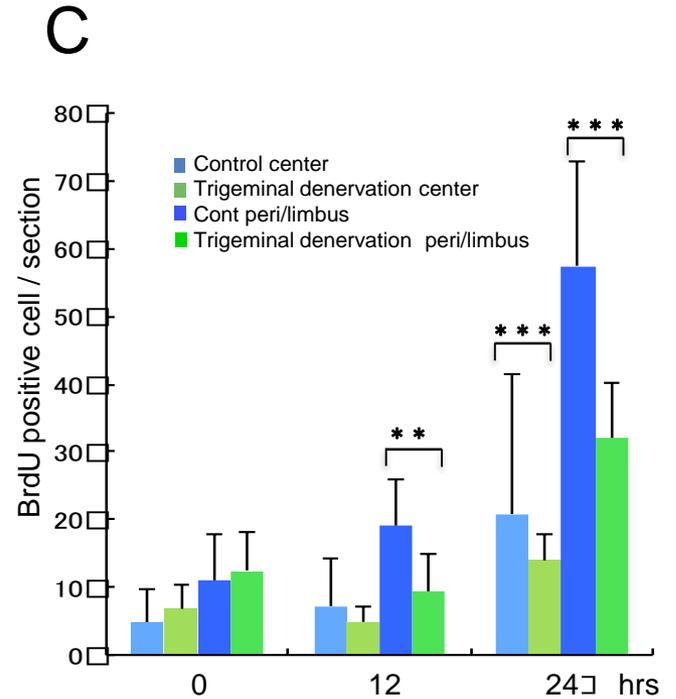
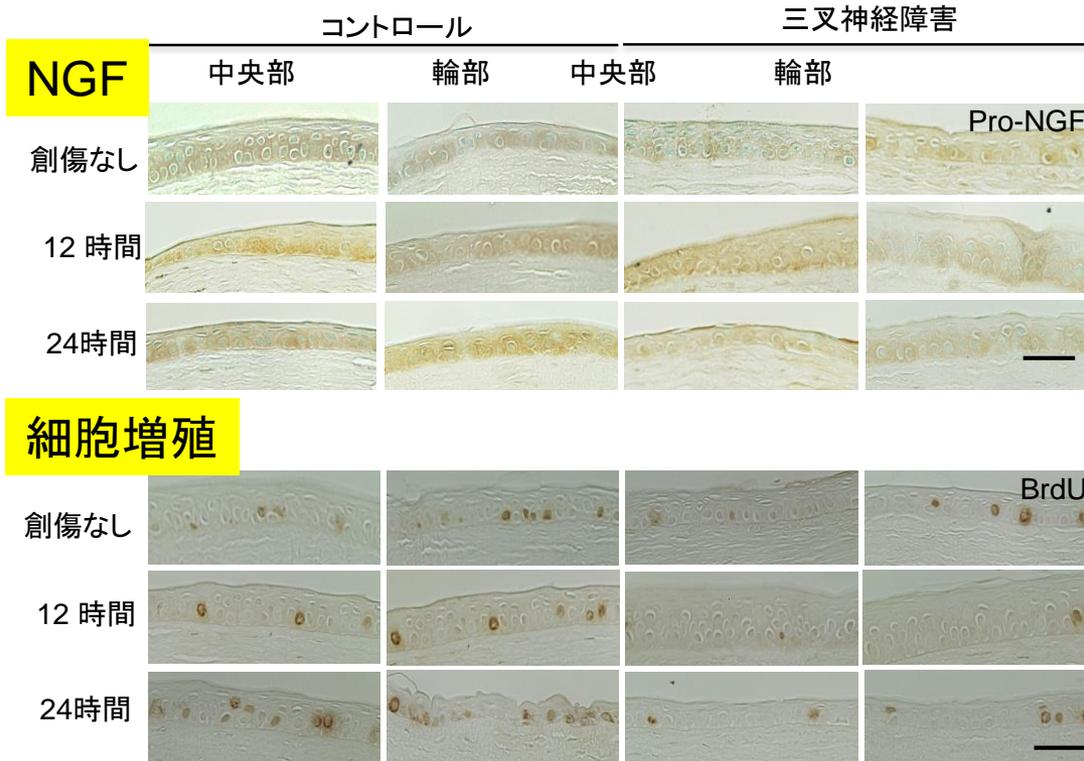
末梢角膜でのサブスタンスP、TGFβ1、CGRP発現は三叉神経障害で抑制されず。

NGF発現が抑制された。



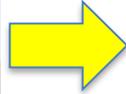
# マウス三叉神経障害軽症モデルでの上皮治癒

## 神経成長因子 (NGF) 発現と細胞増殖



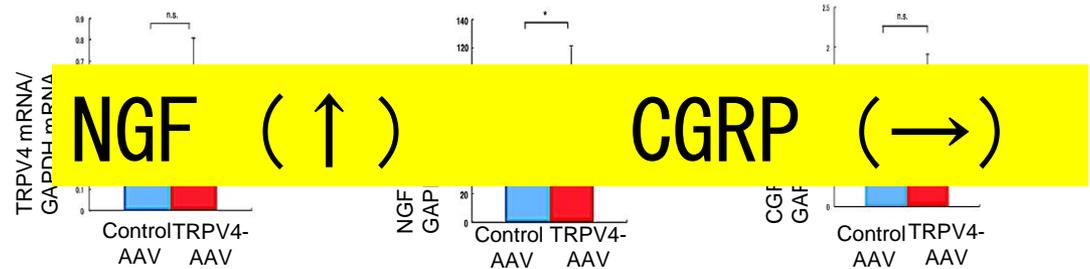
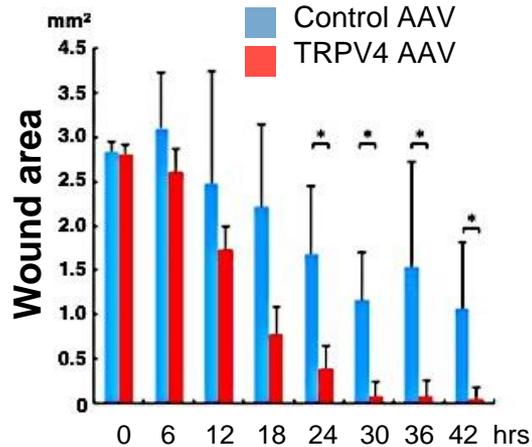
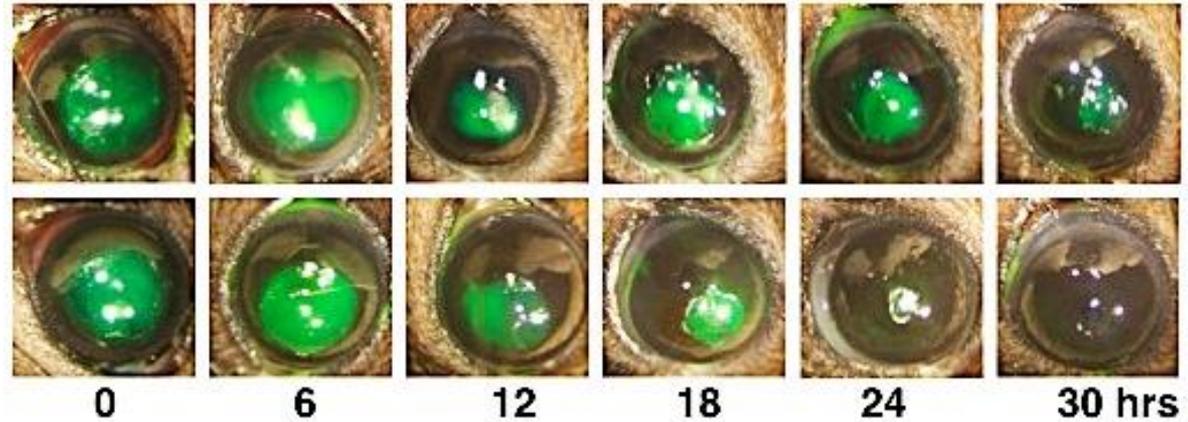
**輪部でのNGF発現低下**  
**輪部細胞増殖の抑制**

# 三叉神経障害による上皮治癒の遅延を神経へのTRPV4遺伝子導入はNGF mRNA発現回復と同時に、レスキューした。

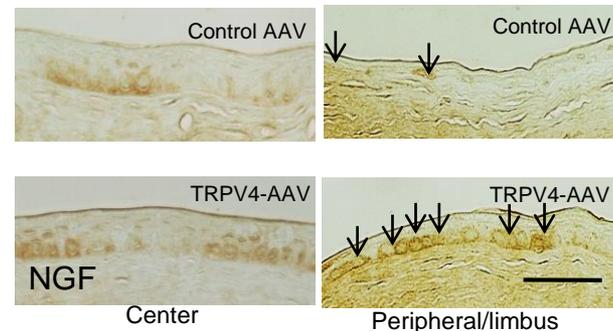
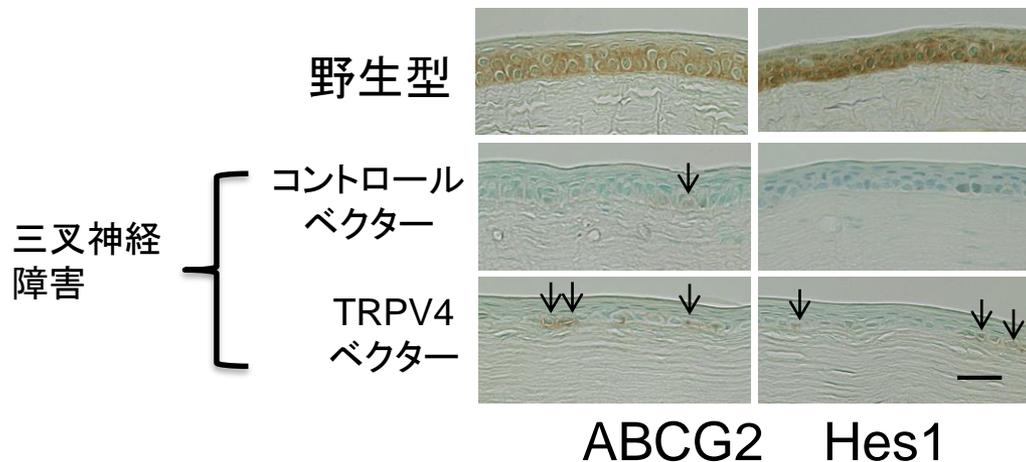


Control AAV

TRPV4 AAV

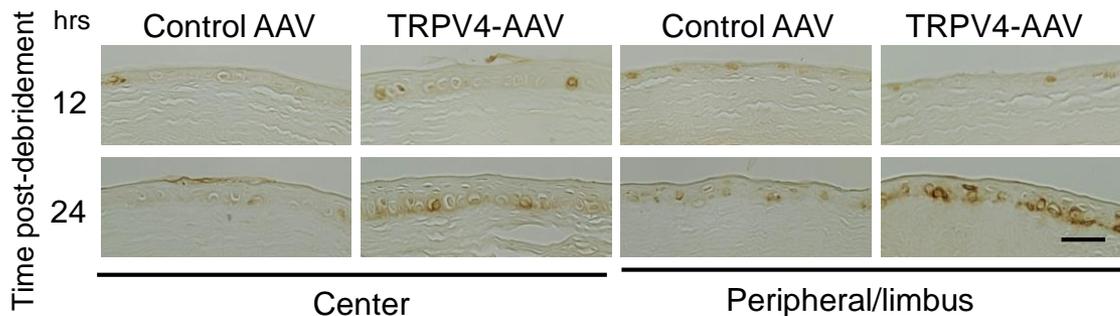


# 三叉神経障害による上皮治癒の遅延を神経へのTRPV4遺伝子導入によるレスキュー

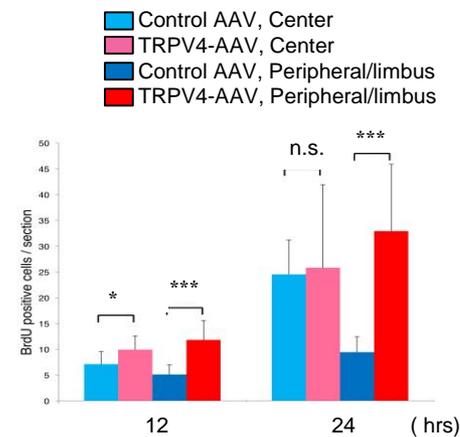


輪部のNGF発現回復

幹細胞マーカーの部分的回復



輪部の細胞増殖の回復





TRPV4  
遺伝子欠損

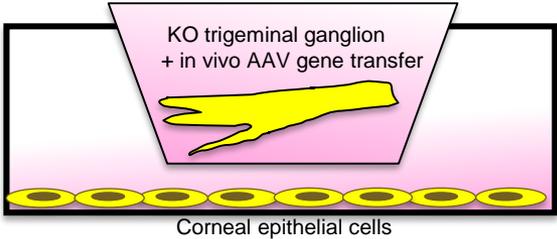
上皮治癒の遅延

- ・ 輪部幹細胞マーカー減弱
- ・ 輪部NGF発現低下
- ・ 輪部細胞増殖の抑制

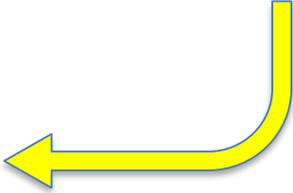
三叉神経へのTRPV4遺伝子導入  
(アデノ随伴ウイルスベクター)

上皮治癒遅延をレスキュー

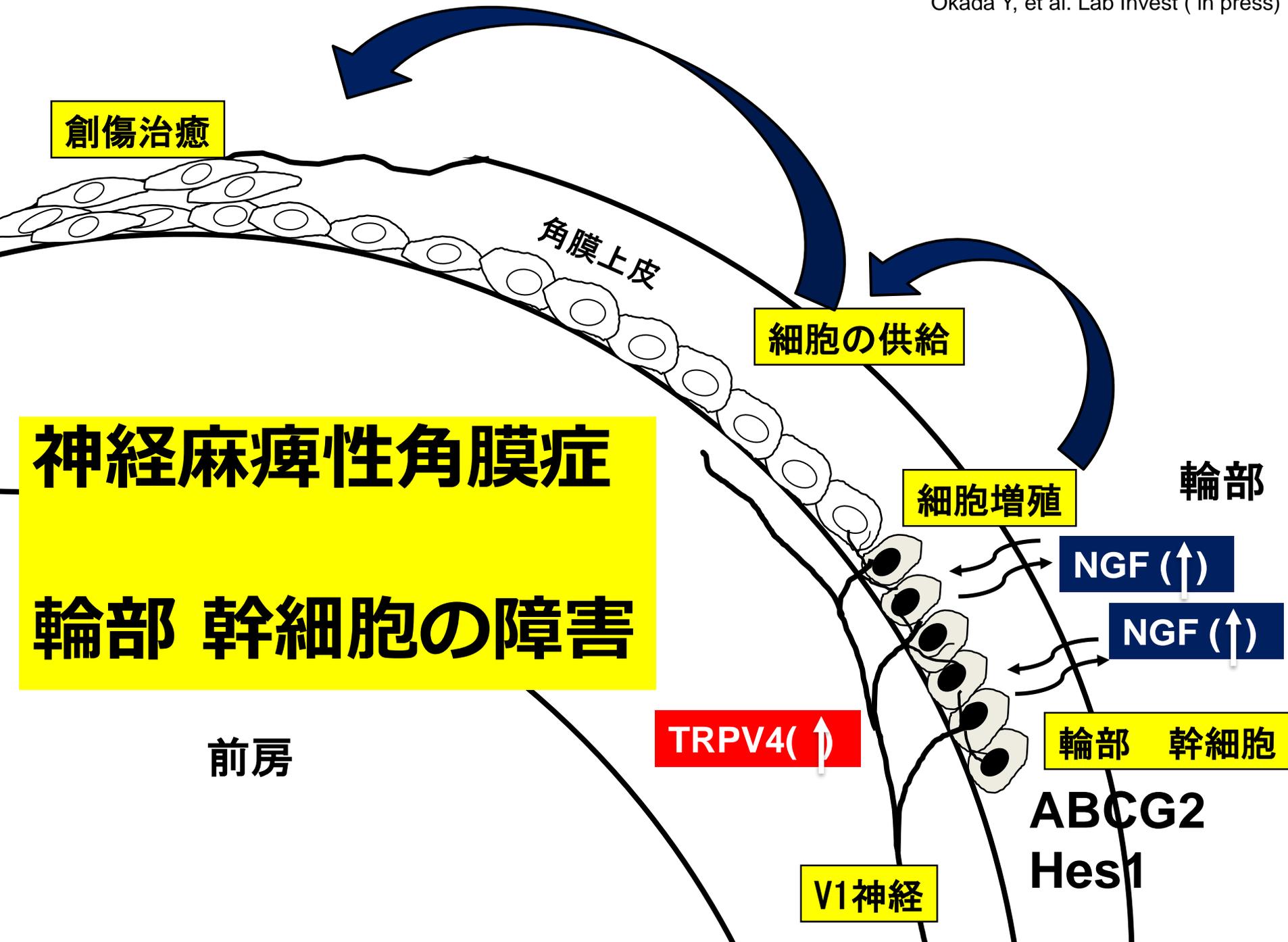
- ・ 輪部幹細胞マーカー部分回復
- ・ 輪部輪部NGF発現回復
- ・ 輪部細胞増殖の回復



上皮細胞層の  
NGF発現増加

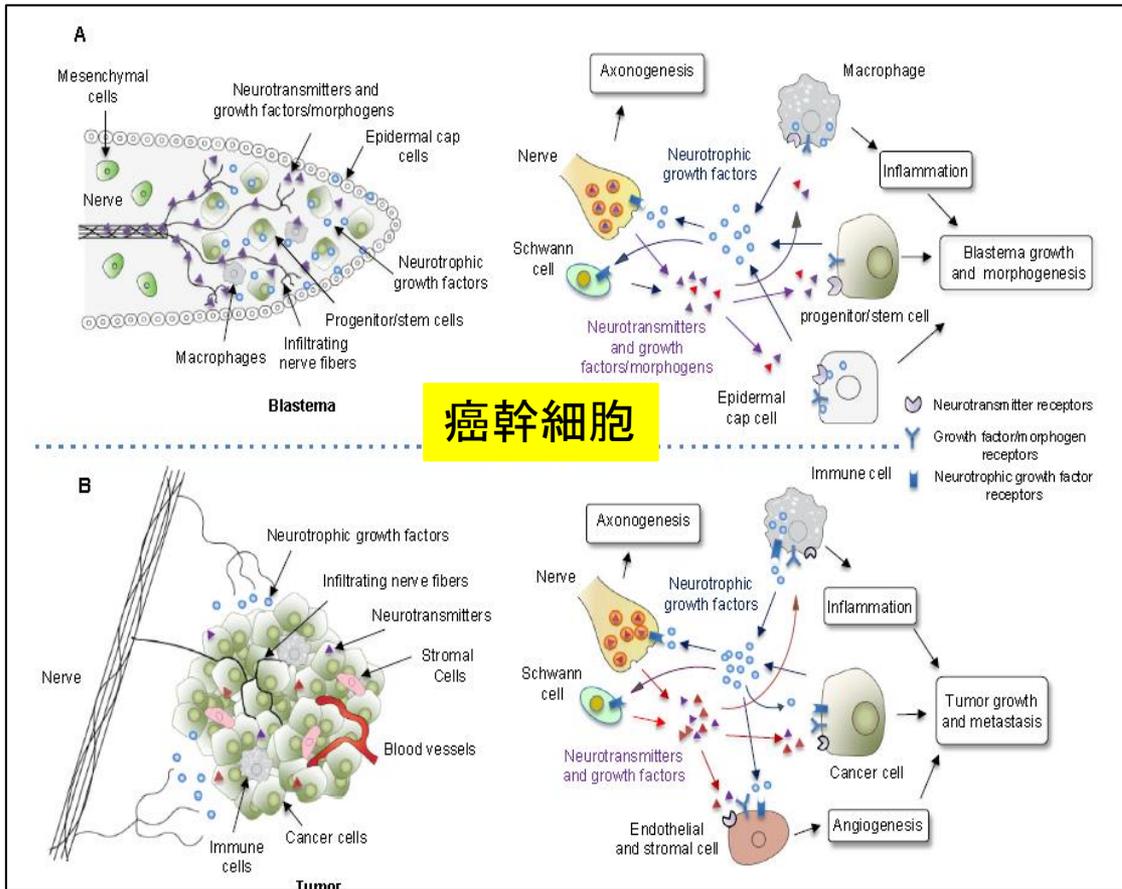


NGF局所投与の神経麻痺角膜症モデルでの治療効果を示唆



# 組織再生と癌における幹細胞維持での神経の関与

イモリの四肢



癌幹細胞

組織再生での  
幹細胞

神経由来シグナル  
による  
幹細胞維持機構

神経ペプチドの役割

癌幹細胞

炎症  
血管新生  
細胞増殖

Boilly B. *et al* , 2017 Cancer Cell

今回の結果を応用した再生医学や癌治療への応用の可能性

本研究結果は米国医学雑誌Laboratory Investigationに掲載

**Sensory nerve supports epithelial stem cell function in healing of corneal epithelium in mice: the role of trigeminal nerve transient receptor potential vanilloid 4**

Yuka Okada<sup>1</sup> ▪ Takayoshi Sumioka<sup>1</sup> ▪ Kana Ichikawa<sup>1</sup> ▪ Hiromi Sano<sup>2</sup> ▪ Atsushi Nambu<sup>2</sup> ▪ Kenta Kobayashi<sup>3</sup> ▪ Kunitoshi Uchida<sup>4,5</sup> ▪ Yoshiro Suzuki<sup>4,5</sup> ▪ Makoto Tominaga<sup>4,5</sup> ▪ Peter Sol Reinach<sup>6</sup> ▪ Syu-ichi Hirai<sup>7</sup> ▪ James V. Jester<sup>8</sup> ▪ Masayasu Miyajima<sup>1</sup> ▪ Kumi Shirai<sup>1</sup> ▪ Hiroki Iwanishi<sup>1</sup> ▪ Winston Whei-Yang Kao<sup>9</sup> ▪ Chia-Yang Liu<sup>10</sup> ▪ Shizuya Saika<sup>1</sup>

Received: 13 June 2018 / Revised: 6 July 2018 / Accepted: 9 July 2018

© United States & Canadian Academy of Pathology 2018