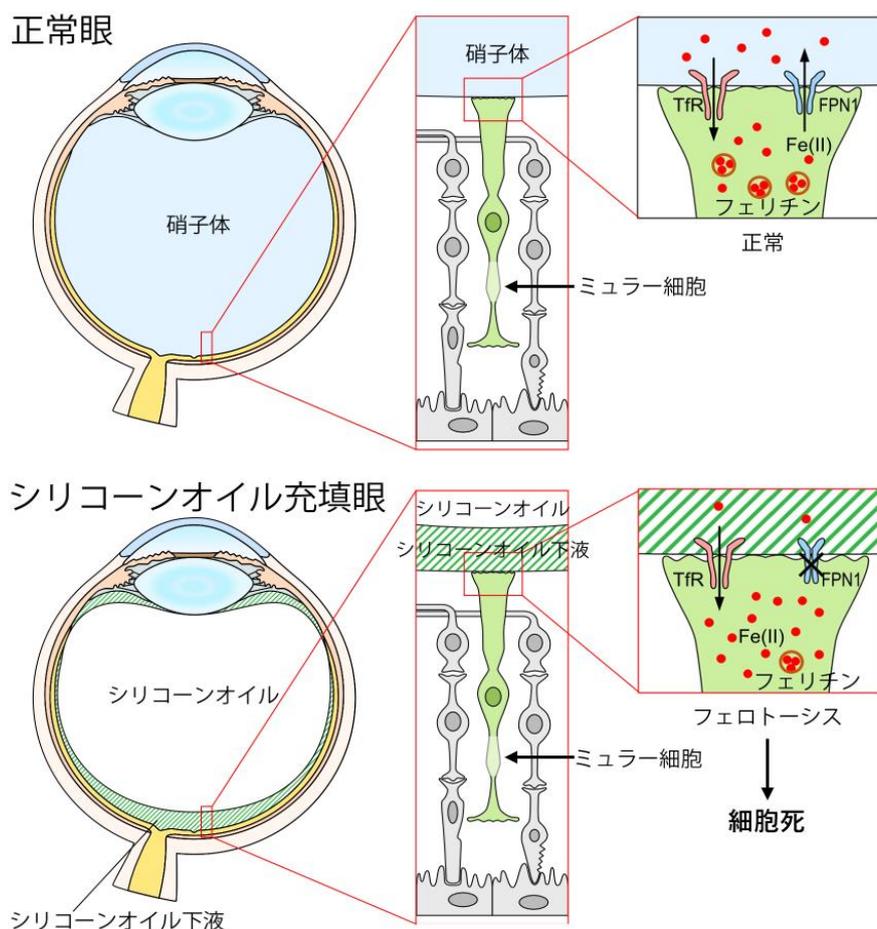


眼内充填剤であるシリコンオイルは 網膜にフェロトキシスを引き起こすことを発見 ～シリコンオイル関連視力低下の原因説明へ大きな一歩～

【本研究のポイント】

- ・ヒトとウサギのシリコンオイル充填眼の中では、鉄の濃度が低いことを示した。
- ・ヒトとウサギのシリコンオイル充填眼の網膜は鉄を取り込んでいることを示した。
- ・シリコンオイル充填眼を模した細胞実験で、網膜のヒト由来ミュラー細胞にフェロトキシス※1が生じることを示した。
- ・そのフェロトキシスがフェロトキシス阻害薬で抑制できることを示した。



【研究概要】

名古屋大学 大学院医学系研究科眼科学の清水英幸 病院助教、同研究科生体反応病理学 豊國伸哉 教授、同研究科環境労働衛生学 田崎啓 講師、浜松医科大学医学部眼科学講座 兼子裕規 教授らの研究グループは、シリコンオイル充填眼の患者において硝子体腔中の鉄の濃度が低下していることを発見し、シリコンオイル充填眼のモデルラビットで網膜内への鉄の取り込みが起きており、鉄を伴う細胞死であるフェロトーシスが起きていること、細胞実験で網膜のミュラー細胞にフェロトーシスが起きていること、またそれがフェロトーシス阻害薬であるフェロスタチン-1 で抑制できることを明らかにしました。

失明に至る可能性のある増殖糖尿病網膜症や網膜剥離などの網膜硝子体疾患の手術の際、シリコンオイルは眼内充填剤として幅広く使用されています。しかし、シリコンオイル充填後に視力低下が起きることが報告されており、その原因は明らかになっていません。

本研究では、シリコンオイル充填眼の患者の硝子体腔中の鉄の濃度が他の眼疾患と比較して有意に低下していることを発見し、LA-ICP-MS※2 という質量分析を行うことで、シリコンオイル充填眼の患者及びウサギの網膜切片において、通常見られない網膜内への鉄の取り込みが亢進していることを明らかにしました。またこの鉄の取り込みにおいて、フェロトーシスが関与していることを示しました。さらにシリコンオイル充填眼を模した細胞実験でミュラー細胞にフェロトーシスが生じ、それがフェロトーシス阻害薬であるフェロスタチン-1 で抑制されることを確認しました。

本研究成果は「Free Radical Biology and Medicine」2024年12月18日付電子版に掲載されました。

1. 背景

失明を引き起こす増殖糖尿病網膜症や網膜剥離などの手術の際、シリコンオイル(SO)は眼内充填剤として幅広く使用されています。しかし、SO 充填後に原因不明の視力低下(SORVL)が起きることが報告されており、その原因は明らかになっていません。以前我々は眼トキソプラズマ症の患者の硝子体液中の鉄濃度が低いことを発見し、眼トキソプラズマ症はフェロトーシスと関連していることを証明しました。また、SO 充填眼では著名に鉄の濃度が低下することを報告しました。そこで SO 充填眼では眼トキソプラズマ症と同様の現象が生じ、SO によりフェロトーシスが起き、二次的な変化として鉄の濃度が低下しているという仮説を立てました。

2. 研究成果

本研究グループは、SO 充填眼の患者、ウサギの眼の硝子体腔中に溜まるシリコンオイル下液の総鉄濃度を測定し、通常より低いことを示しました。LA-ICP-MS という質量分析を行うことで SO 充填眼の患者及びウサギの網膜切片において、通常見られない網膜内への鉄の取り込みが亢進していることを明らかにしました。また、SO を充填したウサギの眼では、GPx4 の発現低下、FeRhoNox-1 シグナルの増加、鉄関連遺伝子の発

現変化が認められました。特筆すべきは、フェロトーシスの標的がミューラー細胞であったことです。本研究グループは、MIO-M1 細胞(ヒトミューラー細胞株)を用いて、in vitro SO 充填眼球モデルを作製しました。in vitro の SO 充填眼モデルでは、GPx4 の発現低下と細胞内鉄(II)の増加、フェロトーシスの亢進、フェロトーシス阻害剤であるフェロスタチン-1 による細胞死の防止、鉄関連遺伝子の発現変化が認められました。これらの結果は、SORVL の原因が網膜(ミューラー細胞)のフェロトーシスにあり、フェロスタチン-1 によって予防できることを示しています。

3. 今後の展開

本研究では SO 充填眼とフェロトーシスの関連を世界で初めて示唆しました。今後、動物実験で SO 充填の際にフェロトーシス阻害薬を同時に投与して網膜障害が抑制できることを証明し、SORVL 阻害薬の開発につなげていきたいと考えています。

【用語説明】

※1 フェロトーシス：2012 年に Dixon らによって報告された過酸化脂質の蓄積を特徴とする鉄依存性のプログラム細胞死。

※2 LA-ICP-MS：レーザーアブレーション ICP 質量分析法。レーザーを使用して試料を微粒子化し、生成したイオンを質量分析で測定する。

【論文情報】

雑誌名:Free Radical Biology and Medicine

論文タイトル:Silicone oil, an intraocular surgical adjuvant, induces retinal ferroptosis

著者:

Hideyuki Shimizu MD, PhD ¹, Hiroshi Tanaka MD, PhD ²,
Akira Tazaki PhD ³, Kazuhisa Yamada MD ¹,
Ayana Suzumura MD, PhD ¹, Junya Ota MD ¹,
Nanako Ushio-Watanabe DVM, PhD ⁴, Hao Zheng ⁵,
Keiko Kataoka MD, PhD ⁶, Hideaki Hara PhD ⁷,
Yoshifumi Nishikawa PhD ⁴, Tsutomu Yasukawa MD, PhD ⁸,
Kiyoshi Suzuma MD, PhD ⁹, Hiroko Terasaki MD, PhD ^{1,10},
Koji M Nishiguchi MD, PhD ¹, Masashi Kato MD, PhD ³,
Shinya Toyokuni MD, PhD ⁵, and Hiroki Kaneko MD, PhD ^{1,11*}

¹ Department of Ophthalmology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, 466-8560, Japan

² Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, 602-0841, Japan

³ Department of Occupational and Environmental Health, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, 466-8550, Japan

⁴ National Research Center for Protozoan Diseases, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Obihiro, 080-8555, Japan

⁵ Department of Pathology and Biological Responses, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, 466-8560, Japan

⁶ Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, 181-8611, Japan

⁷ Department of Biofunctional Evaluation, Molecular Pharmacology, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, 501-1196, Japan

⁸ Department of Ophthalmology and Visual Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 467-8601, Japan

⁹ Department of Ophthalmology, Kagawa University Faculty of Medicine, 761-0793, Japan

¹⁰ Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, 466-8550, Japan

¹¹ Department of Ophthalmology, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu, Shizuoka, 431-3125, Japan

DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2024.12.039](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.12.039)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Fre_241227en.pdf