

Title	網膜疾患発症リスクの要因解明のための眼球形態の解析
Sub Title	Impact of eyeball shape in the risk for retinal diseases
Author	南, 早紀子(Minami, Sakiko)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	加齢黄斑変性(age-related macular degeneration; AMD)は、網膜の中心である黄斑部の網膜と脈絡膜に病変をきたす失明疾患である。加齢に伴い進行するため、高齢化社会では社会問題となる。健常者においては、網膜に対して酸素や栄養素を供給する脈絡膜の状態が眼軸長により異なることが知られる。しかしAMD眼においては不明の点が多かった。本研究ではAMD眼において脈絡膜の厚みは眼軸長と逆相関していること、AMDリスク眼においては脈絡膜毛細血管板の血流は低下しており、不均一になっていることを示した。さらなる研究が必要と考えられた。 Age-related macular degeneration (AMD) is a blinding disease in which the retina and choroid are affected at the center of the retina, the macular region. AMD progresses with age, thus, it is a social issue in the recent aging society. In healthy individuals, it is known that the conditions of the choroid, which supplies oxygen and nutrients to the retina, can be related to the axial length. However, the relationships in the AMD patients were obscure. In the current study, we reported that the choroidal thickness was negatively associated with axial length in AMD eyes, and choriocapillaris flow was reduced and not uniform in the AMD risk eyes. Further studies are required.
Notes	研究種目：若手研究 研究期間：2022～2023 課題番号：22K16981 研究分野：網膜硝子体
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22K16981seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16981

研究課題名（和文）網膜疾患発症リスクの要因解明のための眼球形態の解析

研究課題名（英文）Impact of eyeball shape in the risk for retinal diseases

研究代表者

南 早紀子（Minami, Sakiko）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任講師

研究者番号：20387020

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：加齢黄斑変性(age-related macular degeneration; AMD)は、網膜の中心である黄斑部の網膜と脈絡膜に病変をきたす失明疾患である。加齢に伴い進行するため、高齢化社会では社会問題となる。健常者においては、網膜に対して酸素や栄養素を供給する脈絡膜の状態が眼軸長により異なることが知られる。しかしAMD眼においては不明の点が多かった。本研究ではAMD眼において脈絡膜の厚みは眼軸長と逆相関していること、AMDリスク眼においては脈絡膜毛細血管板の血流は低下しており、不均一になっていることを示した。さらなる研究が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AMDは50歳以上の約1%が罹患する、世界的に失明原因の上位を占める疾患である。これまでAMDの病態については、新生血管の性状や炎症所見についての研究が主であり、喫煙やメタボリックシンドローム等のリスクが注目されてきた。しかし、眼の解剖学的特徴と病態リスクの関係については、あまり報告がなかった。これに対し、本研究では、AMD病態の場である脈絡膜の状態が眼軸長に代表される眼の構造と関連しうることを示した。このようなマルチモダルイメージングによる生体内画像解析による病態の理解は、日常診療において役立ち、更なる病態解明の助けになった。

研究成果の概要（英文）：Age-related macular degeneration (AMD) is a blinding disease in which the retina and choroid are affected at the center of the retina, the macular region. AMD progresses with age, thus, it is a social issue in the recent aging society. In healthy individuals, it is known that the conditions of the choroid, which supplies oxygen and nutrients to the retina, can be related to the axial length. However, the relationships in the AMD patients were obscure. In the current study, we reported that the choroidal thickness was negatively associated with axial length in AMD eyes, and choriocapillaris flow was reduced and not uniform in the AMD risk eyes. Further studies are required.

研究分野：網膜硝子体

キーワード：加齢黄斑変性

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性(age-related macular degeneration; AMD)は 50 歳以上の約 1%が罹患するとされる失明疾患で、網膜の中心である黄斑に病変をきたすことから、中心が見えなくなる疾患である(図 1)。

AMD の発症基盤には、喫煙やメタボリックシンドローム、光曝露などの眼局所における酸化ストレスが、網膜組織の最外層を構成する網膜色素上皮(retinal pigment epithelium; RPE)の老化を促進して老廃物等を蓄積させ、それに対する慢性炎症が起こり、さらに酸化ストレスが蓄積するという、長年の酸化ストレスと慢性炎症の悪循環がある (Ozawa Redox Biology 2020)。AMD には前駆病変と言われる眼底所見、すなわちドルーゼンや Reticular Pseudodrusen (RPD)という RPE 内外の異常脂質沈着があり(図 2)、その 20%が AMD を発症する (Klein R et al. Ophthalmology. 1992)。ひとたび AMD を発症すれば抗血管内皮増殖因子(抗 vascular endothelial growth factor; 抗 VEGF)療法が行われるが、反応性の悪い症例や後遺症に対する治療法は無い。進行予防法も無い。さらなる病態解明が必要とされている。

様々な網膜疾患の病態や予後を左右し得る因子に、眼球の解剖学的特徴があることが、申請者らの報告で明らかになってきた。すなわち、眼球に入った光はレンズを介して眼底(網膜)に到達する。網膜の前方にあるのがコラーゲンと水から成る硝子体、網膜の後方にあるのが網膜を栄養する血管が豊富な脈絡膜である(図 3)。申請者らは、AMD では通常の 2 倍に至るほどの脈絡膜が厚い症例があり、脈絡膜が厚い AMD 症例は再発が多く予後が悪いことを報告した(Nagai, Minami, Ozawa et al. Sci Rep 2019)。一般に、脈絡膜は生理的には加齢に伴い薄くなる(Wakatsuki et al. PLoS One. 2015)。しかしこれに反して高齢者である AMD 症例で、生理的な加齢性変化から逸脱して脈絡膜が厚いということは、病態と関係する可能性があると考えた。健常者では脈絡膜は眼軸長と関連しうると言う報告がある(Ikuno et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010) が、AMD における報告は無く、その関係を解析することは病態の一端を示すことになると考えられた。

また、申請者らは硝子体の変性により網膜上に膜組織が形成される黄斑上膜の手術予後は、短眼軸眼で悪く (Minami, Ozawa et al. Sci Rep 2019)、硝子体による網膜牽引が大きく影響する網膜剥離の重症度は、短眼軸眼で高い (Minami, Ozawa et al. J Clin Med 2021)ことも報告した。硝子体の



図 1 正常(左)と AMD(右)の見え方のシミュレーション。AMD では中心がかすむ (NIH の HP より)



図 2 AMD 前駆病変であるドルーゼン(矢印)。脂質沈着による。

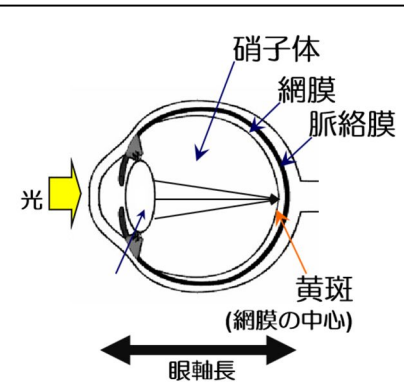


図 3 眼球の構造と眼軸長
網膜の最外層を構成するのが RPE でそのさらに外側が脈絡膜である

【1 研究目的、研究方法など（つづき）】

生理的加齢性変化にはコラーゲンの変性による液化があるが、短眼軸眼ではこの変化が起こりづらく、かえって病態を修飾しやすい可能性があった。しかし眼軸長と AMD の発症や進行リスクの関係は知られていない。

2. 研究の目的

これまで AMD の病態については、新生血管の性状や炎症所見についての研究が主であった。しかし、眼の解剖学的特徴と病態の関係については、あまり報告がない。そこで、本研究では、硝子体、網膜、脈絡膜隣接する組織がどのように病態に影響しあうかを眼軸長と言う眼の構造と関連深い因子を絡めて解析することとした。そのため、マルチモダルイメージングを用い、生体内画像解析による病態の理解を深めるだけでなく、日常診療において利用可能な病状のバイオマーカーの確立につなぐことで将来的には健診等で疾患予測ができるようにすることを目的として研究した。

3. 研究の方法

現在、眼科診療で用いることのできるマルチモダルイメージング法には、網膜と脈絡膜を観察する Spectral domain 光干渉断層計(optical coherent tomography; OCT)、OCT 技術を用いた造影剤なしで血流組織を観察する OCT アンギオグラフィー(OCTA)、および硝子体、殊に通常の加齢性変化である硝子体液化(図 4)を観察できる Swept-source OCT を用いた。また Optos 社の超広角走査型レーザー検眼鏡では、脈絡膜中大血管を観察でき、自発蛍光(Fundus autofluorescence; FAF)では RPE の変化を撮影した。硝子体の加齢性液化変化、網膜神経組織の体積、RPE の厚み、脈絡膜の血流シグナルの変化を数値化した。

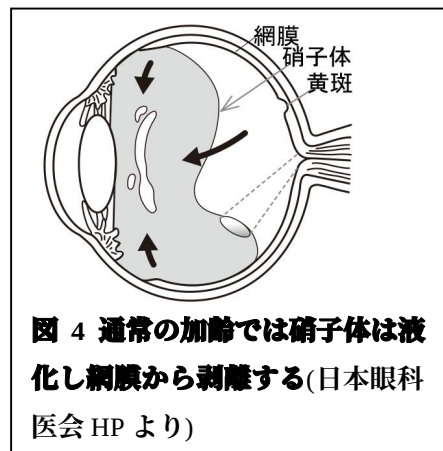


図 4 通常の加齢では硝子体は液化し網膜から剥離する(日本眼科医会 HP より)

一方、眼軸長は白内障手術に際して眼内レンズの度数を決めるための IOL マスターというレーザー干渉法の技術を用いた器械で測定した。この器械では光源に波長 780nm の半導体ダイオードレーザーを使用していて、涙液表面から RPE までの光干渉現象を利用して眼軸長を測定した。

これらの医療機器を用いて、健常者と AMD 前駆病変を持つ症例、AMD 症例の眼のデータを取得した。そして眼軸長および脈絡膜について AMD の有無や進行度と関連づけて解析した。

4. 研究成果

結果 1 健常者と AMD 前駆病変を持つ患者の眼軸長と脈絡膜厚の関係

健常者と AMD 前駆病変を持つ患者の眼軸長と脈絡膜の厚みの関係を解析した。この 2 群の平均年齢はそれぞれ 76 歳、78 歳で有意差は無かった。全体において、健常者群、AMD 前駆病変群のいずれの解析においても、眼軸と脈絡膜厚逆相関した。ただし、健常者群と全体ではそれぞれ $P=0.006$ 、 $P=0.001$ であったのに対し、AMD 前駆病変群では $P=0.02$ であった。その背景には AMD 前駆病変群では脈絡膜厚の個人差が大きいことがあると考えられた。

【1 研究目的、研究方法など（つづき）】

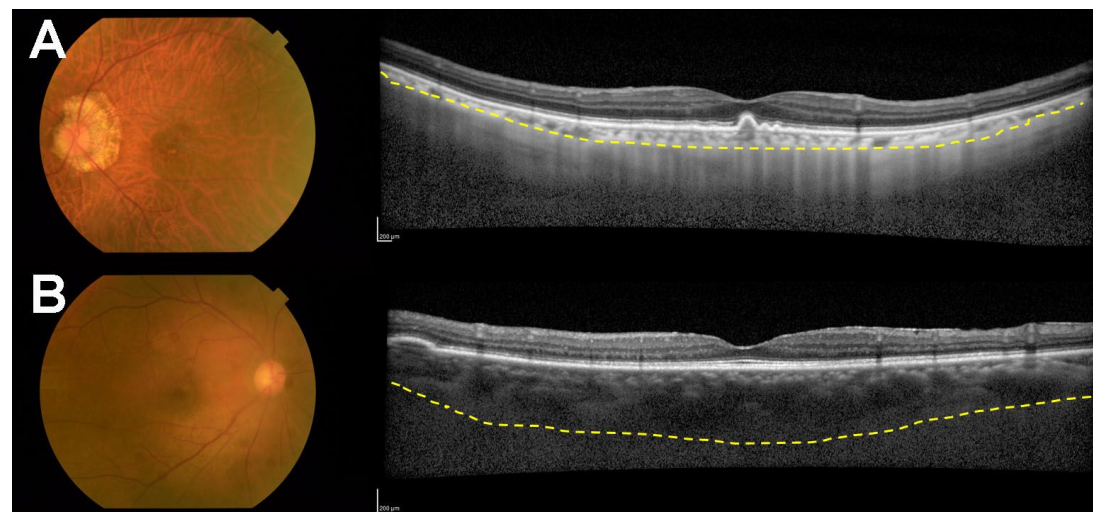


図5 代表症例の眼底写真（左）と OCT 画像（右）

(A) 眼軸長が長く(26.22mm)脈絡膜厚が薄い(133 μ m)症例。(B) 眼軸長が短く(23.32mm)脈絡膜厚が厚い(620 μ m)症例。いずれも AMD 眼であるが、病状は緩解機であり滲出性変化を認めない。OCT 画像内の点線は脈絡膜の境を示す。

結果2 健常者と片眼性 AMD 患者の非疾患眼(僚眼)の脈絡膜毛細血管板の血流の違い

脈絡膜毛細血管板は脈絡膜の中でも RPE と近接し、網膜の外層の栄養をする役割を持つ部分で、AMD の新生血管が形成される部分である。そこで、その状態を解析することは AMD 病態の解明に欠かせない。AMD 前駆病変もしくは発症後には既に脈絡膜毛細血管板の異常があることは予想に難くなく、今回は片眼性 AMD 患者の非疾患眼(僚眼)の脈絡膜毛細血管板の血流を OCTA を用いて解析した。AMD の僚眼は将来 AMD を発症するリスクが高いため、既に病態の初期を形成している可能性があった。その結果は二値化して ImageJ で数値化した(図 6)。

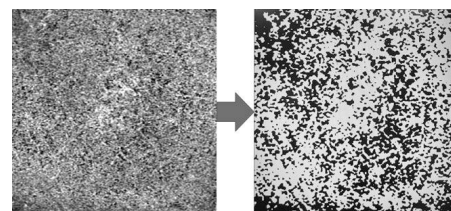


図6 OCTA 画像を二値化し ImageJ で数値化する (Minami et al. unpublished data)

その結果、AMD の僚眼では、健常者の健常眼と比べ、既に脈絡膜毛細血管板の血流シグナルを示す面積は低下しており($P=0.032$)、不均一になっていた。眼軸長と血流低下の関係は今後の解析課題であった。

このように本研究では AMD 発症前の脈絡膜を中心に眼球の形態等との関係を解析した。この結果をさらに発展させ、AMD 病態の解明と AMD リスクの予測法の開発に向けた更なる研究を進める必要があった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------