

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09418

研究課題名(和文) 眼の加齢性変化と全身因子、生活環境、QOL

研究課題名(英文) Aging changes of eye and general factors, living environment, and QOL

研究代表者

緒方 奈保子(Ogata, Nahoko)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：60204062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：地域住民コホートの横断研究において、白内障があると無い群に比べ生理的夜間血圧変動が少なくなり、頸動脈硬化のリスクが約1.6倍高くなることがわかった。白内障で眼底へのブルーライトの到達が妨げられ概日リズムが変化したためと考えられる。白内障手術により術後3か月のメラトニン分泌が増加し、白内障手術により概日リズムが改善する可能性が示された。さらに高齢者では視力低下により歩行速度にも影響が見られ、視力低下がフレイルの要因になることを示した。von Willebrand因子と補体H因子の解析からpachychoroid neovascularopathyと滲出型加齢黄斑変性に生物学的活性の違いを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

白内障は加齢に伴うほぼ必発の眼疾患であるが、白内障があると水晶体の混濁により視力が低下するだけでなく、血圧変動、頸動脈硬化の進行など全身的にも影響が大きいことを明らかにした。これは白内障により眼底へのブルーライトの到達が妨げられ概日リズムが変化したためと考えられる。白内障手術によりメラトニン分泌が増加し、概日リズムが改善すると考えられ、視力の維持によりフレイルを予防でき、白内障手術が視機能の改善だけでなく、全身的に健康維持に働くということを明らかにした。近年注目されるpachychoroid neovascularopathyと加齢黄斑変性の相違において初めて生物学的活性の違いを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this cross-sectional study of a community-based cohort, we found that circadian blood pressure variability was significantly diminished in elderly with cataracts and odds ratio (1.78) for carotid atherosclerosis was higher in the cataract group than that in the non-cataract group. These results indicated that decreased light reception by cataracts led to potential circadian misalignment. In the randomized study, urinary melatonin excretion 3 months after surgery was significantly higher in the cataract surgery group than in the control group. Cataract surgery may increase melatonin secretion. Mobility functions indicated by walking speed and one-leg standing times were significantly associated with visual impairment in an elderly cohort. Thus, visual impairment may advance frail conditions in elderly. We suggest the biological differences between pachychoroid neovascularopathy and age-related macular degeneration by genetic alternations in CFH and von Willebrand factor.

研究分野：眼科学

キーワード：加齢 白内障 白内障手術 QOL フレイル 概日リズム 加齢黄斑変性 von Willebrand因子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本ではいまだかつて無い高齢化社会を迎えている。高齢者の Quality of Life (QOL) を脅かす「健康寿命の短縮」「ねたきりや要介護状態」の3大要因は「認知症」「メタボリック症候群」「フレイル」である。視機能は高齢者の健康寿命の維持に重要な要素であると考えられる。我々は視機能が認知症に影響することを報告してきた。しかし、白内障のような眼の加齢性変化が全身へ及ぼす影響については明らかでない点が多い。

(2) 高齢者の増加に伴い加齢黄斑変性 (AMD) 患者が急増している。近年、pachychoroid neovascularopathy (PNV) という疾患概念が報告され、従来滲出型加齢黄斑変性 (wAMD) と診断された症例が多く含まれていると考えられる。AMD には遺伝的要因 (Complement actor H; 補体 H 因子; CFH) の関与が示唆されている。CFH は補体のみでなく、止血因子である von Willebrand 因子 (VWF) の機能を制御する。しかし、2つの疾患における CFH および VWF の生物学的活性の違いは明らかにされていない。

2. 研究の目的

(1) ゲンキな高齢者の元気のヒケツをさぐる健康調査 (藤原京スタディ) の大規模コホート研究においておこなった眼科検診 (藤原京 EYE スタディ、70 歳以上約 2900 人参加) の問診、眼科検査および運動機能検査の結果より高齢者の視機能と運動機能との関係を明らかにする。

(2) 環境因子が高齢者の生活に及ぼす影響を調査する平城京スタディにおいて、白内障が全身に与える影響を検討する: LIGHT スタディ。

(3) 白内障手術が生体リズムに及ぼす変化を明らかにする: 白内障スタディ。

(4) 従来 wAMD と診断されていた症例に PNV が多く含まれると考えられる。wAMD と診断された症例を再度調査し、PNV と wAMD に分類し、CFH および VWF の生物学的活性の違いを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 藤原京スタディ

参加者約 2800 名 (平均年齢 76.3 歳) の視力と歩行速度および片脚立ち時間との関係を調査し視力と運動機能の関係を検討する。

(2) LIGHT スタディ

平城京スタディの参加者 65 歳以上の高齢者において白内障群 (n=158) と白障なし群 (n=285) に分け、超音波検査で頸動脈の硬化程度 (intima-media thickness : IMT) と白内障との関係を検討する。

平城京スタディの参加者 65 歳以上の高齢者 458 名において 48 時間の連続血圧測定を行い、血圧日内変動と白内障の程度との関係を検討する。

(3) 白内障スタディ

白内障手術の生体に及ぼす影響を調査するため、60 歳以上で LOCS 分類 2 度以上の核白内障を有し白内障手術歴のない患者、対象者 (169 名、平均年齢 75.5 歳) を無作為に介入群 (手術群) と対照群に割り付け、術前術後の尿中メラトニン量を測定し比較検討する。

(4) PNV と wAMD の VWF 因子と CFH

2014 から 2019 年の 5 年間、当科で wAMD と診断されていた treatment naive の 97 症例を retrospective に調査し、PNV と wAMD に再分類し、ELISA 法により血漿 VWF を測定、unusually large VWF multimers (UL-VWFMs) の検出、また補体 H 因子 (CFH) I62V における一塩基多型 (SNP) 解析を行い、両群間の生物学的活性と臨床所見の違いを検討する。

4. 研究成果

(1) 藤原京スタディ: 視力と運動機能

10m 歩行速度において単変量解析では視力、年齢、性別、現在の喫煙、併存障害が有意に関連した。年齢、性別、現在の喫煙、BMI、併存障害を共変量として同時投入した多変量線形回帰分析で、年齢、性別、BMI、併存障害は歩行速度と関連があったが、これらと独立して視力が悪いと歩行速度が遅いという結果であった。開眼片足立ち能力は、単変量解析で視力、年齢、性別、現在の喫煙、BMI、併存障害が有意に関連した。年齢、性別、現在の喫煙、BMI、併存障害を共変量として同時投入した多変量線形回帰分析で年齢、性別、BMI、併存障害も歩行速度と関連したが、これらと独立して視力が悪いと開眼片足立ち時間が短かった。結果として視力が悪いと歩行速度測定、開眼片足立ち能力測定が低下し、転倒のリスクも高くなることがわかった。したがって視機能障害により運動機能が低下し、フレイルのリスクが高くなると考えられた。

(2) LIGHT スタディ:

多変量解析で白内障と頸動脈の硬化程度の関係が認められ、白内障があると頸動脈硬化のリスクが約 1.6 倍高くなることがわかった。 (OR, 1.62; 95% CI, 1.01-2.60)。

白内障群で夜間血圧が 4.6mmHg 高く、生理的夜間血圧下降のない non-dipper が 1.8 倍多いことがわかった。Non-dipper) は心筋梗塞、狭心症や死亡のリスクが高いことが知られており、白内障群では心血管イベントのリスクが高いことがわかった。

これらの結果は、白内障（水晶体の混濁）は頸動脈硬化の進行、血圧変動など全身的にも影響が大きいことがわかった。これは白内障により眼底へのブルーライトの到達が妨げられ概日リズムが変化したためと考えられる。

（３）白内障スタディ：白内障手術が日内リズムに及ぼす影響

介入群の術後３か月の尿中メラトニン量は、対照群より有意に高かった（25.9 vs. 18.6 ng/mg creatinine, $p < 0.001$ ）。眼内レンズ別のサブ解析では、透明眼内レンズを用いた場合の介入群と対照群の差は有意であった（0.212 log ng/mg creatinine, $p = 0.008$ ）が、黄色眼内レンズを用いた場合は有意でなかった（0.083 log ng/mg creatinine, $p = 0.33$ ）。白内障手術は術後３か月のメラトニン分泌を増加させ、透明眼内レンズの方が黄色眼内レンズよりメラトニン分泌の上昇大きいことがわかった。白内障手術により水晶体の透過性が高くなり、眼底へのブルーライトの到達が妨げられ概日リズムが改善すると考えられる。

（４）PNV と wAMD の VWF 因子と CFH

97 症例のうち 34 症例が PNV（平均年齢 72.5 歳）、63 症例（平均年齢 79.0 歳）が wAMD であった。PNV 群は wAMD 群より有意に若く、血漿 VWF 抗原量は PNV 群 161.5（106.7- 211.7）%、nAMD168.0（129.5-215.0）%と有意差はなかった（ $p=0.58$ ）。PNV 群 34 例中 13 例、nAMD63 例中 10 例に病的血栓の原因となりうる超高分子量 VWF 多重体（unusually large VWF multimers：UL-VWFM）を検出した（ $p=0.02$ ）。PNV 群は、UL-VWFMs の存在率が高く、CFH 162V で AA の頻度が高かった。PNV は wAMD と CFH162V の塩基配列の違いがあり、CFH は止血因子である VWF の機能を制御するため、生物学的活性の違いが出て、臨床的に PNV は出血が起こりやすいことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yoshikawa Tadanobu, Obayashi Kenji, Miyata Kimie, Saeki Keigo, Ogata Nahoko	4. 巻 62
2. 論文標題 Association Between the Asymmetric Dimethylarginine Levels and Glaucoma Severity: A Cross-Sectional Analysis of the LIGHT Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 7~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.62.4.7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Miyata Kimie, Yoshikawa Tadanobu, Harano Akihiro, Ueda Tetsuo, Ogata Nahoko	4. 巻 16
2. 論文標題 Effects of visual impairment on mobility functions in elderly: Results of Fujiwara-kyo Eye Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0244997	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yoshikawa Tadanobu, Obayashi Kenji, Miyata Kimie, Saeki Keigo, Ogata Nahoko	4. 巻 69
2. 論文標題 Decreased melatonin secretion in patients with glaucoma: Quantitative association with glaucoma severity in the LIGHT study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pineal Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jpi.12662	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nishi Tomo, Saeki Keigo, Miyata Kimie, Yoshikawa Tadanobu, Ueda Tetsuo, Kurumatani Norio, Obayashi Kenji, Ogata Nahoko	4. 巻 138
2. 論文標題 Effects of Cataract Surgery on Melatonin Secretion in Adults 60 Years and Older	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 405-405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaophthalmol.2020.0206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 緒方奈保子	4. 巻 148
2. 論文標題 各科臨床のトピックス 白内障手術と認知症(解説)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 1994 - 1995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 緒方奈保子	4. 巻 12
2. 論文標題 眼科医の手引き「白内障と認知機能・全身への影響」	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本の眼科	6. 最初と最後の頁 52 - 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Tadanobu, Obayashi Kenji, Miyata Kimie, Nishi Tomo, Ueda Tetsuo, Kurumatani Norio, Saeki Keigo, Ogata Nahoko	4. 巻 83
2. 論文標題 Cataracts and Subclinical Carotid Atherosclerosis in Older Adults A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2044 ~ 2048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Tadanobu, Obayashi Kenji, Miyata Kimie, Saeki Keigo, Ogata Nahoko	4. 巻 126
2. 論文標題 Increased Nighttime Blood Pressure in Patients with Glaucoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1366 ~ 1371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ophtha.2019.05.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Tadanobu, Obayashi Kenji, Miyata Kimie, Nishi Tomo, Ueda Tetsuo, Kurumatani Norio, Saeki Keigo, Ogata Nahoko	4. 巻 42
2. 論文標題 Diminished circadian blood pressure variability in elderly individuals with nuclear cataracts: cross-sectional analysis in the HEIJO-KYO cohort	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0140-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 緒方奈保子	4. 巻 89
2. 論文標題 白内障手術の社会的貢献	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本の眼科	6. 最初と最後の頁 1215-1216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Tadanobu, Obayashi Kenji, Miyata Kimie, Ueda Tetsuo, Kurumatani Norio, Saeki Keigo, Ogata Nahoko	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between glaucomatous optic disc and depressive symptoms independent of light exposure profiles: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2018-312176	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 緒方奈保子
2. 発表標題 シンポジウム4. 感覚器研究の未来 6. 視覚と認知機能、全身への影響
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平井宏昌、山下真理子、上田哲生、緒方奈保子、松本雅則
2. 発表標題 網膜静脈閉塞症治療前後の血漿 Von Willebrand 因子の変動
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川匡宣
2. 発表標題 白内障が健康へ及ぼす影響：生体リズムに着目した疫学研究
3. 学会等名 第59回日本白内障学会総会・第46回水晶体研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川匡宣
2. 発表標題 Influence of glaucoma on circadian biological rhythm 緑内障がもたらす生体リズムへの影響
3. 学会等名 第31回日本緑内障学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川匡宣、大林賢史、宮田喜美恵、佐伯圭吾、緒方奈保子
2. 発表標題 緑内障重症度と認知機能障害の関連
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮田季美恵、大林賢史、吉川匡宣、山上優紀、上田哲生、車谷典男、佐伯圭吾、緒方奈保子
2. 発表標題 緑内障性視神経乳頭と睡眠の質の関連：平城京スタディ縦断分析
3. 学会等名 宮田季美恵、大林賢史、吉川匡宣、山上優紀、上田哲生、車谷典男、佐伯圭吾、緒方奈保子
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川匡宣、大林賢史、宮田季美恵、佐伯圭吾、緒方奈保子
2. 発表標題 白内障と動脈硬化進行の関連：平城京スタディ縦断解析
3. 学会等名 第58回日本白内障学会総会 / 第45回水晶体研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西智、佐伯圭吾、宮田季美恵、吉川匡宣、上田哲生、車谷典男、大林賢史、緒方奈保子
2. 発表標題 白内障手術がメラトニン分泌増加に及ぼす影響に関する無作為化比較試験
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tadanobu Yoshikawa、Kenji Obayashi、Kimie Miyata、Keigo Sasaki、Nahoko Ogata
2. 発表標題 Decreased melatonin secretion in severe glaucoma patients
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平井宏昌、山下真理子、上田哲生、緒方奈保子
2. 発表標題 pachychoroid neovasculopathyと滲出型加齢黄斑変性における血漿von Willebrand因子
3. 学会等名 第58回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川匡宣、大林賢治、宮田季美恵、車谷典男、佐伯圭吾、緒方奈保子
2. 発表標題 白内障と血圧サーカディアン変動
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮田季美恵、大林賢史、吉川匡宣、西智、上田哲生、車谷典男、佐伯圭吾、緒方奈保子
2. 発表標題 Decreased objective sleep quality in elderly individuals with cataract : cross-sectional analysis in the HEIJO-KYO cohort
3. 学会等名 第43回日本睡眠学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉川匡宣、大林賢史、宮田季美恵、車谷典男、佐伯圭吾、緒方奈保子
2. 発表標題 緑内障患者における血圧日内変動の低下
3. 学会等名 第35回日本眼循環学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉川匡宣、大林賢治、宮田季美恵、車谷典男、佐伯圭吾、緒方奈保子
2. 発表標題 Association between cataract and carotid atherosclerosis: The HEIJO-KYO cohort
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下真理子、平井宏昌、酒井和哉、早川正樹、松本雅則、緒方奈保子
2. 発表標題 滲出型加齢黄斑変性におけるvon Willebrand因子を中心とした病態解析
3. 学会等名 第57回網膜硝子体学会
4. 発表年 2018年

〔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
研究分担者	上田 哲生 (Tetsuo Ueda) (00364068)	奈良県立医科大学・医学部・准教授 (24601)	
研究分担者	吉川 匡宣 (Tadanobu Yoshikawa) (20632764)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員 (24601)	
研究分担者	宮田 季美恵 (Kimie Miyata) (40596748)	奈良県立医科大学・医学部・助教 (24601)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	西 智 (Tomo Nishi) (70571214)	奈良県立医科大学・医学部・講師 (24601)	

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