

令和 4 年 4 月 17 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09956

研究課題名(和文) 緑内障が生体リズムへ与える影響の検討

研究課題名(英文) Influence of glaucoma on circadian disruption

研究代表者

吉川 匡宣 (Yoshikawa, Tadanobu)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：20632764

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：緑内障は視覚障害を引き起こすだけでなく、生体リズムの同調が障害されている可能性が示唆されている。しかしながら緑内障と生体リズム障害の関連は不明な点が多い。本研究では2017年に開始した緑内障患者を対象としたコホート研究「LIGHT study」の横断解析を行い、緑内障患者では夜間血圧が高いことや生体リズムのマーカーであるメラトニン 分泌が低下していること、重症緑内障患者で認知機能障害が多いこと、緑内障重症度と血清asymmetric dimethylarginine値や内因性光感受性網膜神経節細胞機能の低下が関連していることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緑内障が視野障害に代表される視機能障害だけでなく、生体リズムの乱れと関連していることを臨床研究で明らかに出来た。この知見は緑内障という眼疾患が全身の様々な疾病発症に影響している可能性を示唆する点で学術的に重要である。また緑内障治療が生活の質や全身の疾病発症の予防につながる可能性を示唆する研究結果であり社会的な影響は大きいと考えられる。本研究成果は今後「緑内障が関与する眼外因子探索」を行う上で基礎的な資料となり得る。

研究成果の概要(英文)：Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells play important role for regulation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus, also known as the circadian master clock. Several experimental and clinical studies have revealed impaired ipRGC structure and function in patients with glaucoma. However, the association between glaucoma and the disruption of circadian rhythms remains to be elucidated.

In 2017, we began the LIGHT study, a hospital-based cohort study of the association between glaucoma and circadian rhythms, to determine whether ipRGC death caused by glaucoma led to circadian rhythm disruption and whether circadian rhythm disruption was involved in glaucoma progression.

Cross-sectional analysis of the LIGHT study showed the association of glaucoma with circadian rhythm-related factors, such as nighttime blood pressure, melatonin, asymmetric dimethylarginine, and cognitive function.

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障 生体リズム 内因性光感受性網膜神経節細胞 概日リズム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 緑内障とうつ・睡眠障害・認知機能障害との関連が報告されている

緑内障は網膜神経節細胞 (retinal ganglion cell; RGC)死により視力・視野障害を生じる。加えてうつ症状・睡眠障害・認知機能障害などの日内変動や季節変動(生体リズム)を呈する疾患との関連も近年報告されている。そのメカニズムは緑内障による視覚障害が一因と考えられているが、緑内障ではRGC死による光受容障害により生体リズムの同調不良が生じ全身へ影響を与えている可能性がある。しかし先行研究は小規模で、生体リズム指標の評価も不十分であり緑内障が生体リズム関連疾患へ及ぼす影響は明らかではない。

(2) 緑内障患者の ipRGC 障害が生体リズムへ影響を与えるかもしれない

体外環境と体内環境の生体リズム同調には網膜への光刺激が最も重要である。光情報は内因性光感受性網膜神経節細胞 (intrinsically photosensitive RGC; ipRGC)で受容され、生体リズム中枢である視交叉上核に伝達されることで生体リズムを同調させる。したがって緑内障による ipRGC 障害が血圧日内変動やメラトニン分泌などの生体リズムの乱れに影響を与えている可能性がある。

2. 研究の目的

緑内障と生体リズム障害(血圧日内変動、メラトニン分泌、認知機能障害、ipRGC機能)との関連を明らかにする

3. 研究の方法

(1) 対象者と研究方法

本研究は緑内障群 200 名と健常群 700 名を対象とした横断研究である

(2) 主な測定項目

- ・血圧日内変動測定：自由行動下血圧計にて連続 4 8 時間測定した
- ・メラトニン分泌：早朝第一尿を使用して尿中メラトニン代謝産物濃度を測定した
- ・Asymmetric dimethylarginine：血清中 Asymmetric dimethylarginine 濃度を測定した
- ・認知機能：Mini-Mental State Examination 26 点以上を認知機能障害ありとする
- ・ipRGC 機能検査：Post Illumination Pupil Response (PIPR)で評価した

(3) 統計解析方法

上記の「主な測定項目」を結果変数、緑内障の有無や重症度を説明変数として各調整変数を投入し多変量解析を行った

4. 研究成果

(1) 緑内障と夜間血圧の関連

24 時間連続血圧測定を実施できた LIGHT study 参加者の緑内障患者 109 名(平均年齢 71.0 歳)と地域住民対象の平城京スタディ参加者のうち緑内障を除外したコントロール 708 名(70.8 歳)を対象として、緑内障と夜間血圧の関連について横断解析した。その結果、年齢・肥満・糖尿病などの既知の交絡因子で調整した多変量解析で、コントロール群と比較して緑内障群で夜間血圧が有意に高値であった(4.1mmHg [緑内障群とコントロール群の差], $p=0.01$, 95%信頼区間 1.0-7.2)。また夜間血圧が下降しない non-dipper タイプが緑内障群

はコントロール群と比較して有意に多かった(オッズ比 1.96, 95%信頼区間 1.26-3.05, $P=0.003$)。

緑内障患者では年齢・肥満・糖尿病等とは独立して夜間血圧の上昇を認めた。本研究の結果から緑内障患者では夜間血圧が上昇し、心血管イベントや死亡が生じやすい可能性が示唆された。

(2) 緑内障とメラトニン分泌の関連

緑内障患者は光感受性網膜神経節細胞の障害により非視覚的な光感受性低下を生じ生体リズムの乱れを引き起こす可能性がある。メラトニンは生体リズム調整、催眠、抗酸化作用など多岐にわたる作用を持つホルモンで生体リズムの指標として広く用いられる。尿中メラトニン代謝産物濃度を測定できた LIGHT study 参加者の緑内障患者 118 名と平城京スタディ参加者のコントロール 395 名を対象とした。その結果、コントロール群と比較して緑内障群でメラトニン分泌が有意に低下し(緑内障群 3.05, コントロール群 3.24 log ng/mg creatinine, $P=0.010$)また年齢・性・慢性腎疾患など既知の交絡因子で調整した多変量解析で、緑内障群内での比較においても、緑内障重症群で有意にメラトニン分泌が低下していた。本研究の結果から、緑内障患者ではメラトニン分泌が減少しており生体リズム障害が生じている可能性が示唆された。また緑内障患者におけるメラトニン分泌の低下は緑内障の発症や進行に関与している可能性がある。

(3) 緑内障と Asymmetric dimethylarginine の関連

Asymmetric dimethylarginine (ADMA)は一酸化窒素合成酵素に対する強力な内因性阻害物質であり、血管内皮機能に深く関与している。慢性腎臓病、高血圧、糖尿病患者では血清 ADMA が上昇しており、生命予後の重要な規定因子として知られている。先行研究において緑内障とこれらの全身疾患との関連が報告されており、ADMA が緑内障の発症や進行に影響している可能性がある。

LIGHT study 参加者のうち血清 ADMA 値を測定できた広義原発開放隅角緑内障患者 125 名が対象である。視野重症度と血清 ADMA との関連を横断解析した。その結果、年齢・性・慢性腎臓病・高血圧・糖尿病などの既知の交絡因子で調整した多変量ロジスティック回帰分析で、高 ADMA 群は低 ADMA 群と比較して有意に重症視野障害と関連していた(オッズ比 3.02, 95%信頼区間 1.04-8.79, $P=0.043$)。

本研究の結果から緑内障重症群では血清 ADMA 値が上昇し、眼外因子として血清 ADMA が緑内障の病態生理に関与している可能性が示唆された。

(4) 緑内障と認知機能障害の関連

LIGHT study 参加者のうち MMSE を実施できた緑内障患者 172 名が対象である。MMSE26 点以下および MMSE-blind16 点以下を認知機能障害と定義した。MMSE26 点以下で定義された認知機能障害は重症緑内障患者では 33.3%、軽症緑内障患者では 15.7%と有意に重症緑内障患者で認知機能障害が多かった($P=0.010$)。また MMSE-blind 16 点以下で定義された認知機能障害と緑内障重症度の関連も同様の結果であった($P=0.003$)。さらに年齢やうつ症状などの交絡因子で調整した多変量解析においても重症緑内障患者では認知機能障害が有意に多かった(オッズ比 2.62, 95%信頼区間 1.006-6.84, $P=0.049$)。

本研究の結果から緑内障の重症度は認知機能障害に関与している可能性が示唆された。

(5) 緑内障と ipRGC 機能の関連

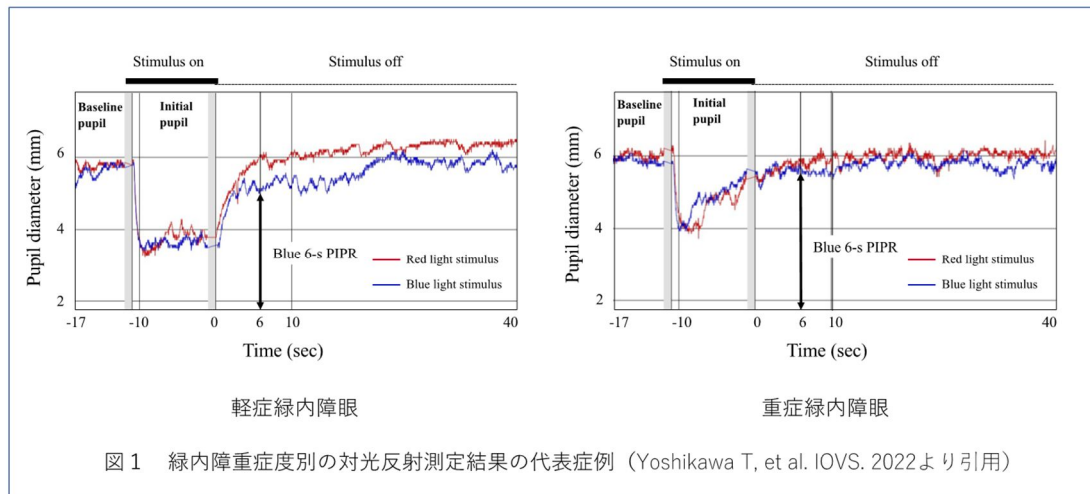


図1 緑内障重症度別の対光反射測定結果の代表症例 (Yoshikawa T, et al. IOVS. 2022より引用)

LIGHT study 参加者のうち PIPR を測定できた緑内障患者 148 名が対象である。PIPR パラメーター (6-s PIPR, Net PIPR, Net PIPR change) を測定し、視野重症度(mean deviation 値)は有意に青色 6-s PIPR 悪化と関連していた (regression coefficient 0.25, 95%信頼区間 0.14-0.37, $P < 0.001$)。また乳頭周囲網膜神経線維層厚も有意に青色 6-s PIPR, Net PIPR, Net PIPR change 悪化と関連していた。年齢や点眼薬などの交絡因子で調整した多変量解析においても緑内障重症度と ipRGC 機能低下の関連は有意な結果であった。

本研究の結果から機能的・構造的な緑内障重症度が交絡因子とは独立して ipRGC 障害と関連していることが明らかとなり、緑内障が生体リズム障害に関与している可能性が示唆された。

【今後の方針】

対象者の追跡調査を行い、緑内障が生体リズムの乱れを引き起こすのか、また生体リズムの乱れが緑内障の進行を引き起こすのか因果の方向を含めて縦断解析で検討していく予定である

【主な発表論文】

1. **Yoshikawa T**, Obayashi K, Miyata K, Saeki K, Ogata N. Association Between Postillumination Pupil Response and Glaucoma Severity: A Cross-Sectional Analysis of the LIGHT Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2022;63(3):24.
2. **Yoshikawa T**, Obayashi K, Miyata K, Saeki K, Ogata N. Lower cognitive function in patients with functionally and structurally severe glaucoma: The LIGHT study. *Journal of Glaucoma*. 2021. 30(10):882-886.
3. **Yoshikawa T**, Obayashi K, Miyata K, Saeki K, Ogata N. Association Between the Asymmetric Dimethylarginine Levels and Glaucoma Severity: A Cross-Sectional Analysis of the LIGHT Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2021;62(4):7.

4. Miyata K, **Yoshikawa T**, Harano A, Ueda T, Ogata N. Effects of visual impairment on mobility functions in elderly: Results of Fujiwara-kyo Eye Study. Little J-A, ed. *PLOS ONE*. 2021;16(1):e0244997.
5. Nishi T, Saeki K, Miyata K, **Yoshikawa T**, et al. Effects of Cataract Surgery on Melatonin Secretion in Adults 60 Years and Older. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(4):405.
6. **Yoshikawa T**, Obayashi K, Miyata K, et al. Decreased melatonin secretion in patients with glaucoma: Quantitative association with glaucoma severity in the LIGHT study. *Journal of Pineal Research*. 2020;69(2):e12662.
7. **Yoshikawa T**, Obayashi K, Ogata N. Reply. *Ophthalmology*. 2020;127(5):e31-e32.
8. **Yoshikawa T**, Obayashi K, Miyata K, Saeki K, Ogata N. Increased Nighttime Blood Pressure in Patients with Glaucoma: Cross-sectional Analysis of the LIGHT Study. *Ophthalmology*. 2019;126(10):1366-1371.
9. **Yoshikawa T**, Obayashi K, Miyata K, et al. Association between glaucomatous optic disc and depressive symptoms independent of light exposure profiles: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. *The British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(8):1119-1122.
10. **Yoshikawa T**, Obayashi K, Miyata K, et al. Diminished circadian blood pressure variability in elderly individuals with nuclear cataracts: cross-sectional analysis in the HEIJO-KYO cohort. *Hypertension Research*. 2019;42(2):204-210.
11. **Yoshikawa T**, Obayashi K, Miyata K, et al. Cataracts and Subclinical Carotid Atherosclerosis in Older Adults -A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort —. *Circulation Journal*. 2019;83(10):2044-2048.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3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
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 e0244997
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 e12662
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 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 103
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 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1119 ~ 1122
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10件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉川 匡宣
2. 発表標題 眼外の因子から緑内障を考える 緑内障をもたらす生体リズムへの影響
3. 学会等名 日本緑内障学会 (招待講演)
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 日本白内障学会（招待講演）
4. 発表年 2020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 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 吉川匡宣
2. 発表標題 緑内障と夜間血圧上昇の関連：LIGHTスタディ横断解析
3. 学会等名 第8回疫学予防医学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川匡宣
2. 発表標題 緑内障がもたらす生体リズムへの影響
3. 学会等名 第10回若山眼疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川匡宣
2. 発表標題 緑内障がもたらす生体リズムへの影響
3. 学会等名 第17回奈良県眼科万葉フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川匡宣
2. 発表標題 Cataracts and Subclinical Carotid Atherosclerosis in Older Adults: A Cross Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort
3. 学会等名 奈良県立医科大学眼科同窓会
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
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 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 吉川匡宣
2. 発表標題 緑内障患者の眼圧リズム：LIGHTスタディ
3. 学会等名 第9回時間疫学研究会
4. 発表年 2019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	大林 賢史 (Obayashi Kenji) (30596656)	奈良県立医科大学・医学部・特任准教授 (24601)	
研究分担者	宮田 季美恵 (Miyata Kimie) (40596748)	奈良県立医科大学・医学部・助教 (24601)	
研究分担者	緒方 奈保子 (Nahoko Ogata) (60204062)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (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
---------	---------