

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09715

研究課題名(和文) 原発性アルドステロン症における網膜神経節細胞死 その機序と緑内障との比較

研究課題名(英文) Retinal ganglion cell death in primary aldosteronism - mechanism and comparison with structural abnormalities in glaucoma

研究代表者

杉山 和久 (SUGIYAMA, KAZUHISA)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：80179168

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：アルドステロン全身投与ラットにおいて眼圧非依存性に眼血流速度低下、網膜動静脈血管径狭小化、網膜神経線維層厚菲薄化と網膜神経節細胞数を減少させることを本研究で明らかにした。臨床研究では原発性アルドステロン症眼群は対照眼群と比較して眼底写真での網膜神経線維層欠損の出現頻度が有意に多く、また血管周囲からの網膜神経線維層欠損も有意に多いという構造的特徴を確認した。また原発性アルドステロン症眼と緑内障眼との違いを構造異常の上下で比較した所、乳頭周囲網膜神経線維層厚と乳頭周囲血管密度に原発性アルドステロン症眼は上下差があり、この所見は緑内障眼の構造異常とは異なることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではアルドステロン全身投与ラットにて眼圧非依存性に網膜血流速度低下、網膜動静脈血管径狭小化、網膜神経線維層厚菲薄化と網膜神経節細胞数を減少させることを明らかにした。またその網膜血流障害は網膜神経節細胞喪失の第一要因ではない可能性を示唆した。臨床研究では原発性アルドステロン症における網膜神経線維欠損の構造的特徴及び緑内障眼との構造異常の違いを初めて報告した。これら基礎と臨床の両面からの知見は原発性アルドステロン症による網膜神経節細胞死の病態解明に繋がり最終的には正常眼圧緑内障の新規治療へと繋がっていく可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Our study showed that systemic administration of aldosterone in rats caused an optic nerve head blood flow decrease, retinal vessel constriction, retinal nerve fiber layer thickness thinning and retinal ganglion cell loss without changes in IOP. We also confirmed the characterization of fundus abnormalities in primary aldosteronism patient from clinical perspective, patient with primary aldosteronism had a significantly greater prevalence of retinal nerve fiber layer defects (RNFLDs) compared to the control group. Moreover, RNFLDs with their central ends located around retinal vessels were characteristic of primary aldosteronism. Further, vertical differences in circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness and peripapillary vessel density were detected in patients with primary aldosteronism, which differed from the structural abnormalities observed in glaucoma patients.

研究分野：眼科学

キーワード：正常眼圧緑内障 アルドステロン 視神経乳頭血流 網膜神経節細胞 網膜神経線維層欠損

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

原発性アルドステロン症 (PA) は現在我が国の高血圧罹患者数 4000 万人と推定されるうちの 5-10% (200 ~ 400 万人) を占めており、治療抵抗性高血圧のなかでは更に高い割合を占めると報告されている。さらに、年齢・血圧などが同じ本態性高血圧症と比べ脳卒中、虚血性心疾患、腎障害などの合併症の頻度が高いことも明らかになってきた。またアルドステロンは血圧非依存性に直接的に血管の線維化をもたらし、脳、心、腎の臓器障害をもたすことが知られている。ここで申請者らは臨床研究において多数例の PA 眼群と、年齢性別を調整し抽出された対照眼群において眼底写真での両群の緑内障関連異常 (視神経乳頭陥凹拡大、リム菲薄化、網膜神経線維層欠損 (NFLD)) の有無を判定した所、NFLD の出現頻度が正常群より PA 群で有意に多く、特徴的な NFLD (起始部が血管周囲の NFLD) は PA 群に有意に多いことがわかった。

またアルドステロンを全身投与したラット動物実験において、眼圧上昇を伴わずに進行性の網膜神経線維層の菲薄化と網膜神経節細胞死が生じ、拮抗薬の投与により網膜神経節細胞障害が軽減されたという報告がなされた。そこで我々も同モデルを作成しレーザースペックルフローグラフィ (laser speckle flowgraphy : LSFSG、視神経乳頭や網脈絡膜などの循環動態を非侵襲的かつ二次元的に定量化することを可能とした眼底血流測定機器) を用いて網膜微小循環を測定した所、血流速度値は有意な低下を認め網膜神経節細胞は減少した。しかしアルドステロン全身投与ラットにおける眼圧に依存しない網膜神経節細胞減少や眼血流速度の低下、臨床研究で明らかとなった PA 眼の特徴的な NFLD 所見や出現頻度の高さの原因は解明されていない。

### 2. 研究の目的

PA の多臓器障害は、慢性的な虚血によるものと考えられている。一方、網膜、視神経の血流動態の変化は正常眼圧緑内障 (NTG) の進行の一因として注目されている。本研究において臨床面では PA 眼の機能的構造的特徴を眼血流の面においても明らかにする。また基礎研究においてラットアルドステロン全身投与モデルにおける眼圧に依存しない網膜神経節細胞減少や眼血流速度の低下の原因を解明するということを目的とした。

### 3. 研究の方法

1) アルドステロン持続投与ラットにおける、視神経乳頭血流速度、網膜神経線維層厚、網膜神経節細胞数、眼圧、血圧、脈拍、眼灌流圧、血中アルドステロン濃度の経時的变化を評価し、コントロール群と比較する。動物は Brown-Norway ラットを用い、血圧、脈拍、眼圧、laser speckle flowgraphy (LSFSG、眼底血流測定機器) 測定、OCT (光干渉断層計)、血中アルドステロン濃度の測定を行う。次にアルドステロン持続投与 (80  $\mu$ g/kg/day) は浸透圧ポンプを皮下に埋め込み、1、2、4 週後に各測定を同様に行う。その後、上丘に蛍光色素を投与し網膜伸展標本作成、蛍光顕微鏡にて網膜神経節細胞数を評価する。これらにより、アルドステロン持続投与による視神経乳頭血流、網膜神経線維層厚、網膜神経節細胞数の変化を検討する。

2) 原発性アルドステロン症眼の機能的構造的特徴について正常および緑内障眼との比較を行う。対象症例は前向き研究として、金沢大学附属病院で PA と診断された患者および PA の確定診断のために検査入院している患者で、本研究に文書による同意を得られた 200 例を対象とする。対照群として年齢性別を調整した正常ボランティア群 200 例と早期緑内障群 200 例を選択する。早期緑内障群はハンフリー視野 MD 値  $-6$ dB の NTG 患者を対象とする。

検査項目は以下の通り。

眼科検査: 視力、屈折、角膜曲率、眼軸長、眼圧、視野 (ハンフリー静的自動視野計)

画像検査: 前眼部写真、眼底写真、OCT、OCTA、LSFSG

身体検査: 血圧、脈拍、BMI、既往歴、内服歴聴取、血液検査 (アルドステロン、レニン、ナトリウム、カリウム、eGFR、血糖値)

緑内障専門医により正常眼圧緑内障であるかどうかの診断を行い、PA の確定診断は血漿アルドステロン/レニン比  $>200$  かつ 1 つ以上の機能確認検査の陽性をもって診断する。

各群のハンフリー視野 MD 値、OCT の視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚 (cpRNFLT)、黄斑部の網膜内層厚、OCTA の視神経乳頭周囲及び黄斑部浅層・深層の血管密度 (VD)、LSFSG 値を比較することで PA や緑内障が血流に与える影響を検討する。上下半網膜毎に NFLD の有無を確認し、cpRNFLT とトータル偏差 (TD) 値との関係を検討することで PA における NFLD と緑内障性 NFLD の違いを検討する。

### 4. 研究成果

アルドステロン全身投与ラットモデルにおいて血中アルドステロン濃度は上昇したが眼圧、血圧、眼灌流圧に変化はなかった。一方で視神経乳頭血流速度の低下、網膜神経線維層厚の菲薄化と網膜神経

節細胞数の減少を認めた。つまり、アルドステロン全身投与は眼圧非依存性に眼血流速度低下、網膜動静脈血管径狭小化、網膜血管抵抗増加、網膜神経線維層厚菲薄化と網膜神経節細胞数を減少させることを今回の研究で明らかにした。そして本研究では網膜血管抵抗値は血中アルドステロン濃度と相関しないこと、既報にて血中アルドステロン濃度依存的に網膜神経節細胞数は減少するとの報告から網膜血流障害は網膜神経節細胞喪失の第一要因ではない可能性を示唆した。

臨床研究においては原発性アルドステロン症眼の構造的特徴について正常及び緑内障眼との比較を行った。原発性アルドステロン症眼群と、年齢性別調整した対照眼群において眼底写真での網膜神経線維層欠損の出現頻度は原発性アルドステロン症群に有意に多く、血管周囲からの網膜神経線維層欠損が原発性アルドステロン症群に有意に多い構造的特徴を確認した。つまり眼圧非依存性の網膜神経節細胞死の機序が、原発性アルドステロン症と正常眼圧緑内障で一部共有している可能性を示唆した。また原発性アルドステロン症眼と緑内障眼との違いを構造異常の上下で比較した所、OCTの乳頭周囲網膜神経線維層厚とOCT Angiographyの乳頭周囲血管密度に原発性アルドステロン症眼は上下差があることを明らかにした。そしてこの所見は緑内障眼における構造異常とは異なることを確認した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tomomi Higashide, Kazuyuki Hirooka, Mitsuhiro Kometani, Kazuhisa Sugiyama	4. 巻 164(2)
2. 論文標題 Aldosterone as a Possible Contributor to Eye Diseases.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/endoqr/bqac201	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 Wada Y, Higashide T, Sakaguchi K, Nagata A, Hirooka K, Sugiyama K.	4. 巻 47(5)
2. 論文標題 Compromised Blood Flow in the Optic Nerve Head after Systemic Administration of Aldosterone in Rats: A Possible Rat Model of Retinal Ganglion Cell Loss.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Eye Research.	6. 最初と最後の頁 777-785
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/02713683.2022.2029907	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 Wada Y, Higashide T, Sakaguchi K, Nagata A, Hirooka K, Sugiyama K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Compromised Blood Flow in the Optic Nerve Head after Systemic Administration of Aldosterone in Rats: A Possible Rat Model of Retinal Ganglion Cell Loss.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Eye Research.	6. 最初と最後の頁 1-9
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 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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 和田康史、東出朋巳、阪口仁一、長田敦、廣岡一行、杉山和久
2. 発表標題 アルドステロン全身投与でのラット視神経乳頭血流量、beat strengthの解析
3. 学会等名 第39回日本眼循環学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 和田崇宏、宇田川さち子、阪口仁一、東出朋巳、花形麻衣子、満保芳美、山下陽子、杉山和久
2. 発表標題 原発性アルドステロン症と緑内障との違い：構造異常の上下比較
3. 学会等名 第128回日本眼科学会
4. 発表年 2024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	東出 朋巳 (HIGASHIDE TOMOMI) (20291370)	金沢大学・医学系・准教授  (13301)	
研究分担者	米田 隆 (YONEDA TAKASHI) (60313649)	金沢大学・融合科学系・教授  (13301)	

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
---------	---------