

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2011 年度～2012 年度

課題番号：23791979

研究課題名（和文）補償光学適用走査レーザー検眼鏡による萎縮型加齢黄斑変性の病態解析と治療評価法開発

研究課題名（英文）Analysis of pathology and development of treatment for dry age-related macular degeneration using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy

研究代表者

大音 壮太郎 (SOTARO OOTO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10511850

研究成果の概要（和文）：補償光学を適用した走査レーザー検眼鏡を用いて萎縮型加齢黄斑変性に対して細胞レベルでの病態解析を行い、進行メカニズムについて調べた。萎縮型加齢黄斑変性では視細胞密度の低下・視細胞配列の不規則化が見られ、視機能と関連していた。本研究により、萎縮型加齢黄斑変性治療の評価基準を提案した。

研究成果の概要（英文）：We investigated the pathology and the mechanism of progression of dry age-related macular degeneration at the cellular level using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. Cone density was decreased and cone arrangement was irregular, and cone density correlated with visual function in dry age-related macular degeneration. This study proposed the evaluation of the treatment for this disease.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：加齢黄斑変性、眼底イメージング、視細胞、補償光学

1. 研究開始当初の背景

萎縮型加齢黄斑変性は進行性に視力障害・中心暗点をきたす網膜変性疾患である。1998 年の久山スタディ・2002 年の舟形スタディではともに 0.2% の有病率であり、現在我が国では数万人の患者がいると推定されている。欧米の主なコホート研究では 0.66～1.35% の有病率と報告されており、中途失明の原因疾患として世界的に問題となっている。滲出型加齢黄斑変性の治療を目的とした新薬開発が世界各国で行われ、既に光線力学療法や抗 VEGF 治療が我が国でも承認されているのに対し、萎縮型加齢黄斑変性については現在のところ有効な治療法がない。これまで萎縮型加齢黄斑変性の初期段階から滲出型への進行、あるいは地図状萎縮とよばれる晩期段階への進行について、病態を解明するための研究が行われてきた。炎症や酸化的障害などいくつかの異なる経路が検討

されており、いずれにおいてもドルーゼンの関与が指摘されている。一般的に初期の加齢黄斑変性ではわずかなドルーゼンが認められるが視力低下には至らない。しかしドルーゼンの数と大きさが増して、網膜色素上皮の病的変化などが起こると視力低下に至る。この事象と滲出型の発症あるいは地図状萎縮への進行との関連性は現在に至るまで十分には解明されていない。本疾患の進行メカニズムを究明することにより、初期の萎縮型加齢黄斑変性が滲出型や萎縮型の最終段階へ進行することを阻止するような薬物の開発が期待される。

研究代表者は、高解像度眼底分析イメージング装置の研究開発に取り組んできた。走査レーザー検眼鏡 (SLO) は低輝度レーザーの小さなスポットで眼底を走査し、高速に移動させながら反射光を高感度の検知器で電気信号に変えてモニター上に画像を構築する装

置である。最大の特徴は、眼底からの反射光のうち散乱光や焦点外からの反射光を遮る共焦点方式をとり、コントラストの高い鮮明な画像が得られることである。研究代表者らはニデック株式会社・浜松ホトニクス株式会社との共同研究で、補償光学を適用した高解像度眼底分析イメージング装置 (AO-SLO) の機器開発を行ってきた (NEDO プロジェクト「高精度 3 次元眼底イメージング機器研究開発」H17-22)。このプロジェクトで開発された AO-SLO のプロトタイプでは、個人ごとに異なる眼球光学系全体の収差を補正する補償光学システム・眼底トラッキングシステムが加わり、面分解能が $3\mu\text{m}$ となり、生体眼で非侵襲的に視細胞を観察することが可能となった。NEDO プロジェクトでは生活習慣病に伴う合併症の超早期診断を目的に AO-SLO の機器開発を行ってきたが、個々の視細胞を詳細に観察可能という特徴から、萎縮型加齢黄斑変性の病態解析・治療評価基準の確立に応用できると考え、研究を行った。

2. 研究の目的

AO-SLO を用いて萎縮型加齢黄斑変性に対して細胞レベルでの詳細な病態解析を行い、進行のメカニズムを究明し、更には治療の評価基準を確立すること。

3. 研究の方法

(1) 健常眼における AO-SLO の撮影

健常眼における黄斑部視細胞の細胞密度、細胞形態に関するデータを蓄積した。対象者は 20 歳以上 80 歳未満の健常者 (眼科疾患、脳疾患、神経疾患、血液疾患、糖尿病、高血圧の既往歴をもたないもの) とした。各年代 10 名程度のボランティア募集を行った。Early Treatment Diabetic Study Group (ETDRS) で定められた各セクターの視細胞像を取得した。一般的眼科検査 (視力、眼圧、視野、細隙灯、眼底) のほか眼底写真・スペクトラルドメイン光干渉断層計 (SD-OCT) 撮影を行い、病理眼を除外した。

(2) 萎縮型加齢黄斑変性患者眼における

AO-SLO の撮影

萎縮型加齢黄斑変性患者眼における黄斑部視細胞の細胞密度、細胞形態に関するデータを蓄積した。経時的变化を観察するため、6 ヶ月に一度検査を行った。ETDRS で定められた各セクターの視細胞像を取得し、2 回目以降の撮影では初回と同部位を測定した。一般的眼科検査 (視力、眼圧、視野、細隙灯、眼底) のほか眼底写真・SD-OCT・眼底自発蛍光・眼底視野計 (MP-1) 検査を施行した。

(3) 視細胞の形態と機能の相関に関する検討
AO-SLO で得られた健常眼および萎縮型加齢黄斑変性患者眼における黄斑部視細胞の細胞密度、細胞形態と、眼底自発蛍光シグナル

との関連および SD-OCT により得られた黄斑部網膜の 3 次元立体構造 (全網膜厚・外顆粒層厚・視細胞外節厚) との相関を検討した。また眼底視野計 (MP-1) により得られる眼底像に重ね合わせた網膜感度マップと視細胞形態・密度との相関を検討した。これらのデータから形態解析ソフトを作成し、その有用性と再現性を検討した。

4. 研究成果

健常眼における AO-SLO の撮影: 健常眼における黄斑部視細胞の細胞密度、細胞配列に関するデータを蓄積した。20-76 歳の健常者から、各年代 8~12 名、のべ 60 名撮影を行った。ETDRS で定められた各セクターの平均視細胞密度・視細胞配列に関する正常データベースを構築した。中心窩から 0.5mm, 1mm における平均視細胞密度は 22,905 個、15,588 個であり、過去の組織学的研究所見と一致していた。

萎縮型加齢黄斑変性患者眼における AO-SLO の撮影: 32 名の患者眼における黄斑部視細胞の細胞密度、細胞形態に関するデータを蓄積した。萎縮型加齢黄斑変性患者では中心窩から 0.5mm の距離で 16,871 個、1.0mm の位置で 11,817 個であり、正常眼に比べ、有意に視細胞密度が低下していた。 ($P<0.001$) また Voronoi 図における六角形形状の割合が有意に低下し、視細胞配列の規則性の低下が示唆された。 ($P<0.001$)

細胞の形態と機能の相関に関する検討: AO-SLO で得られた健常眼および萎縮型加齢黄斑変性患者眼における黄斑部視細胞の細胞密度、細胞形態と、眼底自発蛍光シグナルは有意な相関を認めた。 ($P<0.001$) また SD-OCT により得られた黄斑部網膜の視細胞外節厚・MP-1 で示される網膜感度とも相関を認めた。 ($P=0.045$, $P<0.001$) 更には眼底自発蛍光が過蛍光となる病変の境界部位で、視細胞パラメータの異常が顕著であることが判明した。

AO-SLO から得られた正常眼および萎縮型加齢黄斑変性の病理眼データから、視細胞異常領域を自動判定するソフトウェアを開発した。2 回の自動判定の級内相関係数は 0.922 であり、高い再現性を示し、自発蛍光の異常領域とも一致していた。本ソフトウェアにより客観的に疾患の進行を判定することができるようになった。更に眼底自発蛍光や SD-OCT による判定に比べて進行をより短期間に評価可能であり、現在世界中で研究が進められている神経保護薬を用いた進行防止治療や iPS 細胞を用いた再生治療等今後の新たな治療の評価に有用であると考えられる。またこのアルゴリズムは黄斑円孔など他の疾患眼でも応用可能なことが示され、多くの眼科疾患の研究・治療に利用される可能性が

ある。

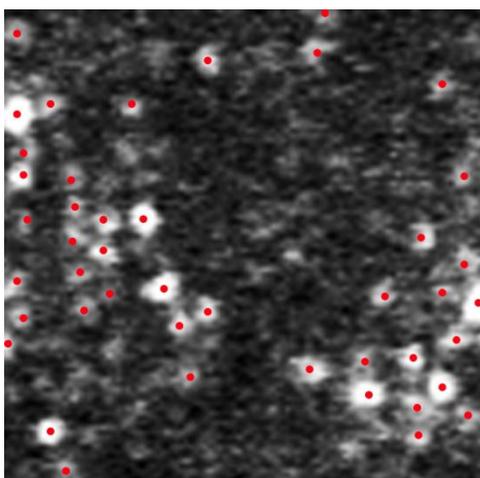


図 1 萎縮型加齢黄斑変性における視細胞密度低下・視細胞配列の不規則化

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Ooto S et al. Photoreceptor damage and foveal sensitivity in surgically closed macular holes: an adaptive optics scanning laser ophthalmology study. Am J Ophthalmol 2012;154:174-186. DOI 10.1016/j.ajo.2012.01.031 査読有り
2. Takayama K, Ooto S, et al. High-resolution imaging of the retinal nerve fiber layer in normal eyes using adaptive optics scanning laser ophthalmology. PLOS ONE 2012;7:e33158. DOI 10.1371/journal.pone.0033158 査読有り
3. Jirarattanasopa P, Ooto S, et al. Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy. Ophthalmology 2012;119:1666-1678. DOI 10.1016/j.ophtha.2012.02.021 査読有り
4. Jirarattanasopa P, Ooto S, et al. Choroidal thickness, vascular hyperpermeability, and complement factor h in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:3663-3672. DOI 10.1167/iovs.12-9619 査読有り

[学会発表] (計 5 件)

1. Ooto S, et al. High-resolution Photoreceptor Imaging of Macular Microholes Using Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology, Chicago, USA, 2012.11.11.
2. 大音壮太郎: サブスペシャリティサンデー 後眼部疾患 網膜疾患: 手術システム・診断機器の進歩「形態学的診断機器の進歩」第 66 回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.8.
3. 大音壮太郎: 視機能研究会シンポジウム 画像は機能を推し量れるか「黄斑上膜における視細胞配列異常」第 60 回日本視覚電気生理学会総会, 名古屋, 2012.10.6.
4. 大音壮太郎: シンポジウム 眼光学から考える眼底イメージング「Adaptive Optics」第 66 回日本臨床眼科学会総会, 京都, 2012.10.26.
5. 大音壮太郎: SIG 黄斑研究会シンポジウム 網膜形態評価法はどこまで進歩したか「補償光学 視細胞」第 66 回日本臨床眼科学会総会, 京都, 2012.10.25.

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大音 壮太郎(SOTARO OOTO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10511850

研究者番号：

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：