

令和元年5月20日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10843

研究課題名(和文) 高齢者の視機能がQOLに及ぼす影響と加齢黄斑変性の病態解明

研究課題名(英文) Effects of Visual Acuity on QOL in Elderly and Investigation of Pathology on Age-Related Macular Degeneration

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者の眼科検診(藤原京 EYEスタディ)参加者2826人において視力と歩行速度測定、開眼片足立ち能力測定との関係が見られた。白内障術後既往群(24.2%)で非手術群と比較して軽度認知機能障害(mild cognitive impairment)のリスクが有意に低かった。未治療の滲出型加齢黄斑変性(AMD)では血漿von Willebrand因子抗原量が有意に上昇しており、全身の血栓傾向の一症状としてAMDが発症している可能性があることがわかった。培養網膜色素上皮を用いた実験で、最終糖化産物(AGE)とヒドロキノン(HQ)、さらにアミロイドがAMDの発症に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者が健康を維持しQuality of Life (QOL)を保つには視機能が重要であり、視機能が低下すると運動能力も低下することが明らかになった。認知症が大きな社会問題となっている現在、白内障手術によって視機能が改善するだけでなく、軽度認知機能障害のリスクが有意に低下することが明らかになった。さらに加齢黄斑変性患者が急増しているが、その病態、誘因について全身な面からin vivo、in vitroで明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：The elderly (2826 subjects) who participated Fujiwara-kyo Eye Study presented the association between the visual acuity and gait speed/standing time of on one leg. Of those, the subjects who had prior cataract surgery (24.2%) had significantly lower odds ratio of having mild cognitive impairment than those who had not had cataract surgery. The plasma levels of von Willebrand factor antigen (VWF Ag) in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD) were significantly higher than those in controls. Thus, VWF may play an important role in the pathophysiology of AMD. In vitro study, advanced glycation endproduct (AGE), hydroquinone (HQ), and amyloid effected on VEGF-A expression of human retinal pigment epithelial (RPE) cells. These results indicated that those factors also play an important role in the pathophysiology of AMD.

研究分野：眼科学

キーワード：加齢黄斑変性 白内障 白内障手術 認知症 概日リズム 高齢者 QOL

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 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ようとしている。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」「ロコモティブ症候群」である。高齢者の健康寿命の維持に視機能は重要な要素であると考えられる。しかしながら、視機能と「メタボリック症候群」「ロコモティブ症候群」「認知症」との関係は明らかにされていない。
- (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。加齢黄斑変性発症には遺伝的要因 (Complement actor H; 補体 H 因子; CFH、age-related maculopathy susceptibility gene2; ARMS2) 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。しかしながら、どのようにこれらの因子が全身的また眼局的に影響するか不明である。

#### 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、2012 年度に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)の眼科問診、VFQ25、視力、眼圧、眼底カメラ、光断層干渉計 (OCT) 検査の結果より高齢者の視機能と認知症の関係、ロコモティブ症候群との関係を明らかにする。さらに高齢者の視機能低下の代表的な疾患である白内障が全身に及ぼす影響および白内障手術による変化を明らかにする。
- (2) AMD 患者で、CFH Y402H および V62I の一塩基多型 (SNP) を解析し、また ELISA 法により血漿 VWF 値を測定し、全身および眼科的所見との関連を明らかにする。
- (3) 培養網膜色素上皮細胞を用い In vitro において AMD 発症機序を解明する。糖尿病や喫煙と加齢黄斑変性 (AMD) 発症との関連を検討するため、in vitro モデルとしてヒト網膜色素上皮 (RPE) 由来培養細胞に最終糖化産物 (AGE) とヒドロキノン (HQ) を添加し影響を検討する。また、アミロイド を添加し影響を検討する。

#### 3. 研究の方法

- (1) 藤原京スタディ参加の高齢者において、
  1. 視機能が QOL に及ぼす影響を検討する。
  2. 視機能が「認知症」のリスクに及ぼす影響を検討する。
  3. 視機能が「ロコモティブ症候群」のリスクに及ぼす影響を検討する。
  4. 白内障が全身に及ぼす影響を明らかにする。
- (2) 滲出型加齢黄斑変性 (AMD)
  1. 奈良県立医科大学附属病院眼科を受診した AMD 患者で同意の得られた患者の採血を行い、CFH Y402H および V62I の一塩基多型 (SNP) を解析する。
  2. 奈良県立医科大学附属病院眼科を受診した AMD 患者で同意の得られた患者の採血を行い、止血因子である VWF を測定する。
- (3) 培養網膜色素上皮細胞を用いた実験  
生存細胞数を WST-8 アッセイで評価、real time RT-PCR 法で VEGF-A、PEDF の mRNA 発現を、ELISA 法にて PEDF 濃度を測定する。また、PEDF 阻害剤を添加した際、細胞数変化を WST-8 アッセイで、最終糖化産物受容体 (RAGE) 遺伝子を siRNA で検討する。

#### 4. 研究成果

- (1) 藤原京スタディより
  1. 機能関連 QOL 質問表 (NEI VFQ-25)、白内障指摘の有無の問診の結果より、NEI VFQ-25 の下位尺度、総合スコアと白内障及び視力の関連を検討した。NEI VFQ-25 の回答は 2804 人、白内障群は 660 人 (23.5%)、白内障術後群は 607 人 (21.7%)、白内障なし群は 1537 人 (54.8%) であった。単変量線形回帰分析で白内障群は白内障なし群および白内障術後群に比べて色覚を除く全スコアが有意に低下していた ( $P < 0.01$ )。さらに白内障群は白内障術後群と比べて総合スコア、一般的見え方、目の痛み、近見視力による行動、見え方による心の健康・役割機能でスコアの低下を認めた ( $P < 0.01$ )。高齢者においては白内障が視力と独立して QOL 低下と有意に関連していることがわかった。
  2. 視機能が「認知症」のリスクに及ぼす影響を検討した。  
白内障手術既往群 668 名と非手術群 2096 名の 2 群間の認知機能 (Mini-Mental State Examination) を評価した。視力を含む交絡因子を調整した多変量ロジスティック回帰分析で白内障手術群は非手術群と比較して軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment) が有意に少なかった。視力と独立して白内障手術が軽度認知機能障害の防止に関連することが明らかとなった。白内障手術後は、眼内に入る光量、つまり概日リズムを司るブルーライトの光量が増加し、白内障で障害されていた概日リズムが改善し、軽度認知機能障害の防止につながると推測された。
  3. 歩行速度測定、開眼片足立ち能力測定と視力との関係を検討した。  
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がしたが、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「ロコモティブ症候群」のリスクが高くなると考えられた。

4. 白内障手術既往および対象者背景、全身疾患に関する問診結果との関係を解析した。対象者2826人の平均年齢は76.3±4.9歳、男性1487人(52.6%)、平均視力はlogMAR-0.020±0.14だった。白内障術後群は685人(24.2%)、平均年齢78.8±5.5歳で、白内障手術なし群(75.6±4.5歳)に対して有意に高齢であった。白内障術後群の平均視力はlogMAR-0.026±0.14で、白内障手術なし群に対して視力は有意によく(年齢調整)、脳血管疾患、高血圧、糖尿病の合併が有意に高かった。5歳毎の年齢別にみると、80歳以上では白内障術後群が41.7%で、白内障術後群が白内障手術なし群に対して視力が有意によかった。

## (2) 滲出型加齢黄斑変性 (AMD)

### 1. CFH Y402H および V62I の一塩基多型 (SNP) を解析

滲出型 AMD 群 74 例およびコントロール群 96 例それぞれ、CFH Y402H および V62I の一塩基多型 (SNP) を解析し ELISA 法により血漿 VWF 値を測定した。V62I の GG で有意に AMD 発症頻度が高く、CFH I62V が AMD 発症リスクに關与していることを確認した。

### 2. 止血因子である VWF の關与

未治療の滲出型 AMD 群 114 例 (男性 82 例、女性 32 例、平均年齢 77 歳) と年齢を match させたコントロール群 105 例。両群において血漿 VWF 抗原量測定、VWF マルチマー解析を行った。血漿 VWF 抗原量は AMD 群 164 (120 - 15) %、コントロール群 128 (108 - 165) % と AMD 群で有意に上昇しており (p < 0.001)、全身の血栓傾向の一症状として AMD が発症している可能性があることがわかった。さらに VWF マルチマー解析では、コントロール群での UL-VWFM 検出例は認めなかったが、AMD 群で 31 例に UL-VWFM を検出した。滲出型 AMD の病態に VWF が關与しており、UL-VWFM の存在が AMD の進展、重症化に關与していることが予想された。

## (3) 培養網膜色素上皮細胞を用いた実験

HQ 単独添加では生存細胞数の減少を認めた (P<0.0001) が HQ と AGE の併用群では HQ 単独と比べ生存細胞が多かった (P=0.0018)。HQ 添加群ではコントロールと比べて آپトーシスが亢進していた。VEGF とその mRNA 量を測定すると、AGE 併用群では HQ 単独群と比べ VEGF・VEGF mRNA のいずれも増加していた。HQ で傷害を受けた RPE 細胞は آپトーシスにより死に至り、萎縮型変化を起こすと考えられた。一方、糖尿病や加齢で AGE が蓄積・作用すると AGE-RAGE 系シグナルを介して VEGF が発現し、RPE 細胞の増殖と新生血管誘導に寄与することで滲出型変化を引き起こすと考えられた。

さらに培養網膜色素上皮 (ARPE-19) にアミロイド (0 - 25 μM) を添加 48 時間培養し、その影響について in vitro で検討した結果、ARPE-19 はアミロイド が低濃度群 (5 μM) で増殖していたが、高濃度群 (25 μM) では減少していた。低濃度群で mRNA、タンパクともに PEDF の増加が認められたが、VEGF-A mRNA は変化しなかった。一方、高濃度群では、VEGF-A のみが有意に増加していた。PEDF 阻害剤添加によって、低濃度群で細胞増殖は抑制され、siRAGE 添加で両群の VEGF-A、PEDF の発現変化はなくなった。アミロイドはその濃度によって RAGE を介して網膜色素上皮からの PEDF や VEGF の発現を変化させ、細胞増殖を制御していると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 37 件)

- Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Nishi T, Ueda T, Kurumatani N, Saeki K, Ogata N. Diminished circadian blood pressure variability in elderly individuals with nuclear cataracts: cross-sectional analysis in the HEIJO-KYO cohort. Hypertens Res. 査読有, 2018 Nov 21. doi: 10.1038/s41440-018-0140-3. [Epub ahead of print]
- Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Ueda T, Kurumatani N, Saeki K, Ogata N. Association between glaucomatous optic disc and depressive symptoms independent of light exposure profiles: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. Br J Ophthalmol. 査読有, 2018 Oct 25. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312176. [Epub ahead of print]
- Miyata K, Yoshikawa T, Morikawa M, Mine M, Okamoto N, Kurumatani N, Ogata N. Effect of cataract surgery on cognitive function in elderly: Results of Fujiwara-kyo Eye

Study.

PLoS One. 査読有,2018 Feb 20;13(2):e0192677.

doi: 10.1371/journal.pone.0192677. eCollection 2018.

Yamashita M, Matsumoto M, Hayakawa M, Sakai K, Fujimura Y, Ogata N.

Intravitreal injection of aflibercept, an anti-VEGF antagonist, down-regulates plasma von Willebrand factor in patients with age-related macular degeneration.

Sci Rep. 査読有,2018 Jan 24;8(1):1491. doi: 10.1038/s41598-018-19473-0.

Miyata K, Yoshikawa T, Mine M, Nishi T, Okamoto N, Ueda T, Kawasaki R, Kurumatani N, Ogata N.

Cataract Surgery and Visual Acuity in Elderly Japanese: Results of Fujiwara-kyo Eye Study. Biores Open Access.2017 Apr1; 6(1):28-34. doi:10.1089/biores.2017.0007.

Miyata K, Obayashi K, Saeki K, Tone N, Tanaka K, Nishi T, Morikawa M, Kurumatani N, Ogata N.

Higher Cognitive Function in Elderly Individuals with Previous Cataract Surgery: Cross-Sectional Association Independent of Visual Acuity in the HEIJO-KYO Cohort.

Rejuvenation Res. 2016 Jun;19(3):239-43. doi: 10.1089/rej.2015.1718.

[学会発表] (計 57 件)

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

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

第 57 回網膜硝子体学会 (2018 年 12 月 7 日 - 9 日 京都市・京都府)

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

Association between cataract and carotid atherosclerosis: The HEIJO-KYO cohort

第 72 回日本臨床眼科学会 (2018 年 10 月 11 日 - 14 日 千代田区・東京都)

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

Decreased objective sleep quality in elderly individuals with cataract: cross-sectional analysis in the HEIJO-KYO cohort

第 43 回日本睡眠学会定期学術集会 (2018 年 7 月 11 日 - 13 日 札幌市・北海道)

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

白内障と血圧サーカディアン変動

第 122 回日本眼科学会総会 (2018 年 4 月 19 日 - 22 日 大阪市・大阪府)

山下真理子, 益田尚典, 岡本全弘, 平井宏昌, 松本雅則, 緒方奈保子

滲出型加齢黄斑変性患者におけるアフリベルセプト硝子体注射に伴う von Willebrand 因子の検討

第 71 回日本臨床眼科学会 (2017 年 10 月 12 日 - 15 日 千代田区・東京都)

Yoshikawa T, Miyata K, Obayashi K, Saeki K, Ogata N

Accuracy of segmentation of retinal nerve fiber layer determined by software of spectral-domain optical coherence tomography: Findings of the HEIJO-KYO Cohort.

7th WORLD GLAUCOMA CONGRESS (June28-July1,2017/Helsinki, Finland)

Miyata K, Yoshikawa T, Obayashi K, Saeki K, Ogata N,

Association Between Glaucomatous Optic Disc and Depressive Symptoms in Elderly Individuals: Cross-Sectional Analysis of the Heijo-Kyo Cohort

7th WORLD GLAUCOMA CONGRESS (June28-July1,2017/Helsinki, Finland)

Miyata K, Mine M, Morikawa M, Nishi T, Okamoto N, Kurumatani N, Ogata N.

Association Between Cataract Surgery and Cognitive Function in Japanese Elderly: Cross Sectional Fujiwara-Kyo Cohort Study

The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016

(May 1-5 /Seattle, Washington , USA )

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名:上田哲生

ローマ字氏名:Ueda Tetsuo

所属研究機関名:奈良県立医科大学

部局名:医学部

職名:准教授

研究者番号(8桁):00364068

研究分担者氏名:車谷典男

ローマ字氏名:Kurumatani Norio

所属研究機関名:奈良県立医科大学

部局名:医学部

職名:副学長

研究者番号(8桁):10124877

研究分担者氏名:西智

ローマ字氏名:Nishi Tomo

所属研究機関名:奈良県立医科大学

部局名:医学部

職名:講師

研究者番号(8桁):70571214

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 個人に帰属されます。