

令和 4 年 5 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16934

研究課題名(和文) 特定波長可視光線の近視進行抑制作用メカニズムの追究と環境・疫学調査

研究課題名(英文) Investigation of the mechanism of myopia suppression by specific wavelength, and environmental/epidemiological research

研究代表者

鳥居 秀成 (Torii, Hidemasa)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・専任講師

研究者番号：50445326

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)：本研究では東京・ブラジルで疫学調査を実施し、東京の小・中学生の近視/強度近視有病率が76.5%/4.0%・94.9%/11.3%であったことを報告(E Yotsukura E, Torii H, et al. JAMA Ophthalmology. 2019)、ブラジルの学童ではそれぞれ20.4%/0.48%であったことも報告、さらに日中のバイオレットライト放射照度が東京とブラジルでは異なり、人種差だけでなく、光環境の違いも近視有病率に影響を与えている可能性を報告(Yotsukura E, Torii H, et al. J Clin Med. 2020)した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、現代の日本人学童の近視有病率や、縦断研究結果を把握することで、今後の基礎データとなること、そして近視有病率の世界的な地域差はこれまで主として人種差として報告されてきたが、それだけではなく光環境の違いにもよる可能性があることを報告した点である。また社会的意義としては、光を用いた近視進行抑制に関する研究が活発化し、世界全体として近視進行を抑制する方向に動き出すことである。

研究成果の概要(英文)：Epidemiological studies were conducted in Tokyo and Brazil to understand the prevalence of myopia in modern school children. The prevalence of myopia/high myopia in Tokyo was 76.5%/4.0% in elementary school students, 94.9%/11.3% in junior high school students (E Yotsukura E, Torii H, et al. JAMA Ophthalmology. 2019). Furthermore, in Brazil, the prevalence of myopia and the light environment were investigated, and the prevalence of myopia/high myopia in school children was 20.4%/0.48%. It is reported that not only racial differences but also differences in light environment may affect the prevalence of myopia (Yotsukura E, Torii H, et al. J Clin Med. 2020).

研究分野：眼科

キーワード：近視 光 バイオレットライト

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近視人口は近年世界的に急増しており、約 50 年前は東アジア各国の近視有病率は 20% 程度であったが現在では 80% 以上となり、この傾向はアジアだけではなく欧米でも同じで成人の約半数が近視となり 50 年前の約 2 倍になっていることが報告されている (Dolgin E. *Nature*. 2015)。今後の予測として、2050 年には全世界の近視人口は、全世界人口の 49.8% の 47 億 5800 万人に、近視の程度が強い強度近視の人口は 9.8% の 9 億 3800 万人に達する試算もある (Holden BA. et al. *Ophthalmology*. 2016)。

近視の原因として環境因子と遺伝因子の関与が示唆されているが、直近 50 年前からの近視人口急増は、遺伝子の変化というよりも何らかの環境因子の変化が影響している可能性が高いと思われる。これまでの代表的な疫学調査より、近視進行は都市部で速く、勉強などの近業時間が長いほど速く、屋外活動により抑制され、学歴や IQ が高いほど速いことなどが示されている (Mutti D. et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002、Saw SM. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006、Ip JM. et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008)。このうち、屋外活動時間は 1 日 2 時間以上が近視進行抑制には必要と指摘されている (Jones LA. et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007)。近業時間が長くても屋外活動時間を長くすることで近視発症のリスクは低いままであることも報告され (Rose KA. et al. *Ophthalmology*. 2008)。さらに前向き臨床試験において実際に屋外活動時間を増やすことで近視進行を有意に抑制・近視有病率を減少させることも報告された (Jin JX. et al. *BMC Ophthalmol*. 2015、He M. et al. *JAMA*. 2015)。子供の屋外活動時間は日本国内では 1950 年頃には約 3 時間/日だったものが 1990 年代には約 30 分/日となり (仙田満ら、日本都市計画学会学術研究論文集、1993) 減少傾向である。しかし未だに屋外活動を構成する因子のうち、何が有効なのかはわかっていないが、申請者は 2016 年までの JSPS 科研費 26861467 (若手 B) に基づいた研究などで、屋外活動を構成する 1 因子であるバイオレットライト (波長 360 ~ 400 nm の可視光線) が学童および成人の近視進行を抑制する可能性を報告し、近年の我々をとりまく環境にバイオレットライトがほとんどない事を発見しこれが世界的な近視人口急増の一因である可能性を示し、さらにバイオレットライトの作用機序として転写因子 *EGR1* (Early growth response protein 1) を介す可能性を報告した (Torii H. et al. *EBioMedicine*. 2017、Torii H. et al. *Sci Rep*. 2017)。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ブラジルと日本のバイオレットライト強度と学童の近視の状態を比較、またバイオレットライトの dose dependency の確認、OPN5 の関与の有無と *EGR1* の上下カスケード探索含むバイオレットライトの作用機序の追究である。

3. 研究の方法

研究の方法は、今回行った疫学研究と動物実験に大別して記載する。

疫学研究については、ブラジルセアラ州にある学校と、東京都内の小中学校において、屈折や眼軸長などを測定しブラジルと日本の学童の近視の状態を把握、また同地点それぞれの照度とバイオレットライト強度を測定する。屈折値と眼軸長測定などを行う近視検診を 2017 年度からブラジルの学校、東京都内の 1 小学校、1 中学校において既に開始しており、それを引き続き来年度以後も縦断的に実施できるよう、学校側・保護者・本人から同意が得られるよう準備を進め、同時にアンケートを実施する予定である。縦断的疫学研究の実施により 1999 年の英文誌報告 (Matsumura H. et al. *Surv Ophthalmol*. 1999) 以来欠如していた日本人学童の近視有病率を調査するだけでなく、近視進行と環境因子の変化との時間軸を縦断的疫学研究の実施により明らかにしていく。

動物実験に関しては、平成 26-28 年度の JSPS 科研費 26861467 の研究計画で確立した我々のヒヨコ近視モデルや、マウス近視モデルを用い、*EGR1* の作用点として眼内の責任組織を同定し組織特異的コンディショナルノックアウト (cKO) を作成、*EGR1* の上下のカスケードの検索 (*EGR1* 発現を規定する転写因子、*EGR1* の標的遺伝子)、バイオレットライトを最大吸収波長とする光受容体である OPN5cKO マウスの導入を行い OPN5 がこの作用機序に関与しているのかを調べ、バイオレットライトの dose dependency の確認と作用機序の追究を行う。

4. 研究成果

疫学研究結果について、まず太陽光の強度が強い赤道直下のブラジル・アラカチ地区の光環境を測定し、同時に学童の屈折状態・眼軸長を調査した。学童 421 人 (平均年齢 10.6 歳) における近視有病率 (等価球面值 - 0.75D 以下) は 20.4%、強度近視有病率 (等価球面值 - 6.0D 以下/眼軸長 26.0mm 以上) は 1.4%/0.48% だった。平均屈折値は -0.44 ± 1.38 (標準偏差) D、平均眼軸長は 22.98 ± 0.87 mm だった。環境因子の調査も行い多変量解析を行ったが、有意な因子を認めなかった。日中のバイオレットライト放射照度は東京とブラジルでは明らかに異なり (図 1)、人種差もあるが、光環境の違いが近視有病率と眼軸長に影響を与えている可能性が考えられた。これらの結果をまとめ、英文誌に報告 (Yotsukura E, Torii H, et al. *J Clin Med*. 2020) した。

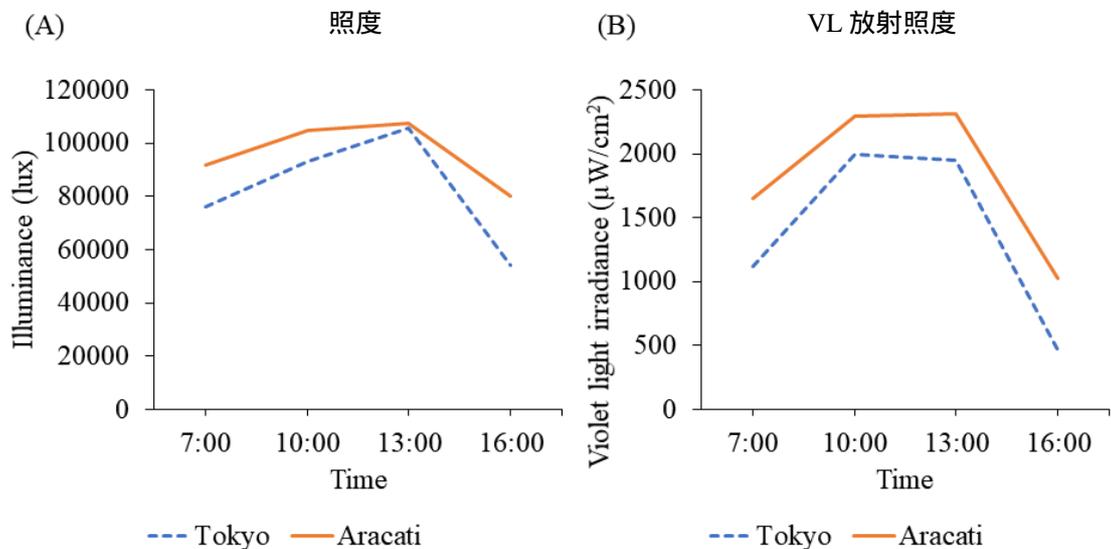


図 1：赤道直下ブラジル（アラカチ）と東京の光環境の違い．照度は 13 時では両地域ともほぼ同じだったが、バイオレットライト放射照度は同じ時間帯はなく、いずれの時間帯もアラカチの方が高かった。（Yotsukura E, Torii H, et al. *J Clin Med.* 2020）

続いて日本国内で実施している疫学研究については、まず横断研究を実施し、東京都内の小中学生約 1,500 名を対象に非調節麻痺下屈折値と眼軸長を測定し、近年の東京における小・中学生の近視有病率を調査した。小学生 689 人における近視有病率は 76.5%、強度近視有病率は 4.0% であり、平均屈折値は -1.73 ± 1.98 D、平均眼軸長は 23.41 ± 1.03 mm だった。中学生 727 人における近視有病率は 94.9%、強度近視有病率は 11.3% で、平均屈折値は -3.09 ± 2.26 D、平均眼軸長は 24.73 ± 1.19 mm だった。本結果をまとめ、英文誌に報告（E Yotsukura E, Torii H, et al. *JAMA Ophthalmology.* 2019）した（図 2）。さらに、本結果は慶應義塾大学からもプレスリリースされた（https://www.keio.ac.jp/ja/press_releases/2019/8/19/28-59721/）。

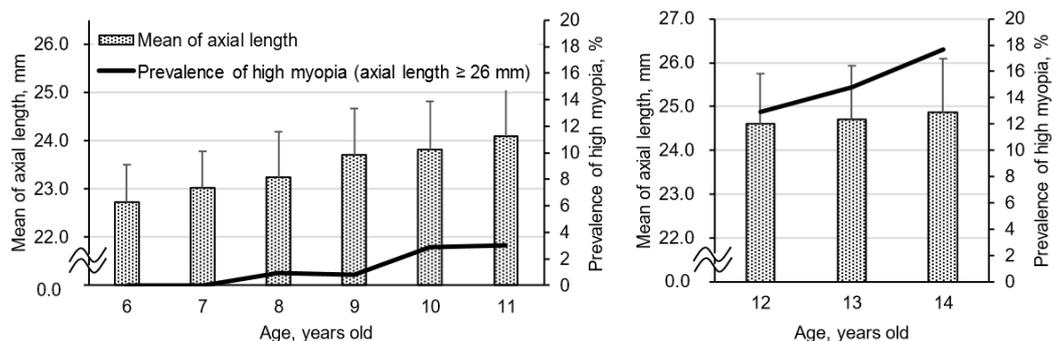


図 2：近年の東京における小・中学生の年齢毎の眼軸長・強度近視有病率（E Yotsukura E, Torii H, et al. *JAMA Ophthalmology.* 2019）。

しかし 2019 年度の最後（2020 年 2 月以後）にコロナウイルスが蔓延したため予定していた近視検診を実施できたのは 2019 年度の約半分の学校にとどまるなど、当初予想していないことが発生した。そのため研究期間を延長して実施できる範囲で近視検診を行い、最終年度ではこれまで毎年実施してきた疫学調査の縦断的な研究成果を得ることができた。最終年度では、COVID-19 流行下でも継続調査ができた都内 1 小学校の縦断研究成果をまとめた。非調節麻痺下他覚屈折値（等価球面值）眼軸長を 2018～2021 年まで測定し、ライフスタイルに関するアンケート調査も実施した。2018～2019（COVID-19 流行前：483 例）、2019～2020（COVID-19 流行直後：379 例）、2020～2021 年（COVID-19 流行中：369 例）の、それぞれ 1 年毎の変化量と各年のライフスタイルを比較した。それぞれの平均非調節麻痺下他覚屈折値、眼軸長変化量は、 $-0.25/-0.25/-0.44$ D ($P=0.021$)、 $0.31/0.39/0.31$ mm ($P=0.019$) で、1 日あたりの屋外活動時間、スマホ・タブレット端末視聴時間は $73.9/62.1/78.2$ 分 ($P<0.001$)、 $36.9/47.7/58.9$ 分 ($P<0.001$) だった。COVID-19 流行後、流行直後には認めなかった屈折の近視化が 1 年経って顕現したことが明らかになった。これらの結果は、現在論文にまとめている段階である。

最後に、特定波長可視光線（バイオレットライト：360 nm～400 nm）のメカニズム研究に関しては、我々のグループの Jiang ら（Jiang X et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021）が報告し、網膜特

異的に Opn5（網膜神経節細胞に発現する非視覚光受容体、バイオレットライト領域内の 380nm を最大吸収波長）遺伝子を欠損させた遺伝子改変動物（OPN5 ノックアウトマウス）を用いた研究を実施し、バイオレットライトの作用機序として OPN5 が関与し、脈絡膜厚を保持して眼軸長伸長を抑制していることを示した。今後はこれらの研究成果をどう応用して世界の近視人口急増問題に対処していくか、という非常に大きな課題に対処していきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yotsukura Erisa, Torii Hidemasa, Ozawa Hiroko, Hida Richard Yudi, Shiraishi Tetsuro, Corso Teixeira Ivan, Rautha Yessa Vervloet Bertollo Lamego, Moraes do Nascimento Caio Felipe, Mori Kiwako, Uchino Miki, Kurihara Toshihide, Negishi Kazuno, Tsubota Kazuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Axial Length and Prevalence of Myopia among Schoolchildren in the Equatorial Region of Brazil	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	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） 10.3390/jcm10010115	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 該当する

1. 著者名 Erisa Yotsukura, Hidemasa Torii, Mikako Inokuchi, Mitsuaki Tokumura, Miki Uchino, Kyosei Nakamura, Mari Hyodo, Kiwako Mori, Xiaoyan Jiang, Shin-ichi Ikeda, Shinichiro Kondo, Kazuno Negishi, Toshihide Kurihara, Kazuo Tsubota	4. 巻 137(11)
2. 論文標題 Current Prevalence of Myopia and Association of Myopia With Environmental Factors Among Schoolchildren in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1233-1239
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamaophthalmol.2019.3103	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 6件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鳥居秀成
2. 発表標題 近視研究の最前線. 環境と近視.
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会. シンポジウム10（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥居秀成
2. 発表標題 バイオレットライトは近視進行予防になりうるのか？
3. 学会等名 第34回日本白内障屈折矯正手術学会 . シンポジウム1（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥居秀成
2. 発表標題 環境因子による近視進行抑制
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会 インストラクションコース5
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥居秀成
2. 発表標題 学童近視進行
3. 学会等名 第57回日本眼光学学会総会 シンポジウム4 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鳥居秀成
2. 発表標題 バイオレットライトとの上手なつき合い方
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会 シンポジウム12 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鳥居秀成
2. 発表標題 小児の近視進行抑制:バイオレットライト.
3. 学会等名 第10回JSCRSウインターセミナー セッション2 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鳥居秀成
2. 発表標題 眼光学から得られる最新知見・近視の現況と近視進行抑制の最新知見.
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会 シンポジウム17 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 四倉絵里沙、鳥居秀成、森紀和子、小川護、羽入田明子、坪田一男、栗原俊英、根岸一乃
2. 発表標題 COVID-19流行前後の小児における屈折要素とライフスタイルの変化
3. 学会等名 第4回日本近視学会総会
4. 発表年 2022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

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		
ブラジル	Universidade de Sao Paulo		