

平成21年5月22日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19592028
 研究課題名（和文） 加齢黄斑変性における脈絡膜血管構築と紫外線・液性因子・動脈硬化の関連の研究
 研究課題名（英文） The role of sunlight exposure, humoral factors, and arteriosclerosis in age-related macular degeneration
 研究代表者
 大久保 明子（OKUBO AKIKO）
 鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師
 研究者番号：60295251

研究成果の概要：

加齢黄斑変性は、高齢者の黄斑部に脈絡膜新生血管を生じる疾患で、本邦でも中途失明原因の上位を占めている。加齢黄斑変性に紫外線の影響があるかを調べるため、生涯に紫外線に曝露される量を顔面皮膚の皺量として定量化し、関連を評価したところ、少なくとも鹿児島県では紫外線曝露と加齢黄斑変性は関連があるかもしれないというデータが得られた。また、加齢黄斑変性のひとつのタイプであるポリープ状脈絡膜血管症の発症には脈絡膜の血管構築が関与している知見が得られた。さらに、この疾患の中には自然経過が良好な症例もあり、初診時の眼底所見と最初の2年間の視力経過が予後を予測する因子である可能性を見出した。また、網膜疾患と液性因子については、High Mobility Group Box Protein 1 が、眼内の創傷治癒を誘導する網膜色素上皮の遊走に働く重要な伝達物質である可能性を見出した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004年度			
2005年度			
2006年度			
2007年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：脈絡膜血管、加齢黄斑変性

1. 研究開始当初の背景

紫外線は慢性の炎症を起こすため、一般に加齢変化の重要因子とされている。一方、加齢黄斑変性への影響に関しては、生涯日光曝露量を個人の記憶に頼るなど、定量化が不可能であったため、その関連については一定の見解を得られていなかった。

加齢黄斑変性のサブタイプとして本邦で頻度の

高いポリープ状脈絡膜血管症については、動脈硬化が発症の基盤にある可能性は病理所見などから推測されるものの、病態は不明であり、治療法が確立されていなかった。また、典型的な加齢黄斑変性と比較してポリープ状脈絡膜血管症では良好な経過をとる症例もあることが知られているが、

どのような症例が治療なしでも良好な過程をとるのか予測する因子はあきらかでなかった。

さらに、High Mobility Group Box Protein 1 (HMGB1) は、細胞壊死の際に放出され、receptor for advanced glycation と結合し炎症を引き起こすことが報告されている免疫・炎症メディエーターとして知られているが、網膜疾患との関連は不明であった。

2. 研究の目的

(1) 加齢黄斑症（早期・後期）と日光曝露量の関連を、定量化できる指標を用いて客観的に検討する

(2) ポリープ状脈絡膜血管症の臨床像を明らかにし、病態を把握する

- ① ステージごとの臨床所見の特徴
- ② 疾患と脈絡膜血管構築との関連
- ③ 良好な経過をとるポリープ状脈絡膜血管症の臨床所見の特徴

(3) 網膜疾患（網膜剥離）と HMGB-1 の関連を検討する

3. 研究の方法

(1) 日光曝露量と加齢黄斑症

紫外線曝露量の指標に Beauty Imaging System で計測した顔面皮膚皺量およびシミ量を用いた。これは、生涯紫外線曝露量が顔面皮膚皺量・シミ量と相関があると考えられているからである。

早期加齢黄斑症群 (n=75) と 後期加齢黄斑症 (n=73)、および対照群 (n=67) で顔面皮膚皺量とシミ量・上腕部の皮膚の色調を測定し、統計学的に群間で比較した。

(2) ポリープ状脈絡膜血管症の臨床像の特徴と病態の把握

① ステージごとの臨床所見の特徴

レトロスペクティブに ポリープ状脈絡膜血管症の 97 症例 110 眼をステージごと(初期群と後期群)に分けて臨床像の特徴を解析した。ステージ分類には、発症からの期間と病巣の大きさを指標(初期群は発症からの期間が短く病巣の小さい症例; 後期群は発症からの期間が長く病巣の大きい症例)とした。

② 疾患と脈絡膜血管構築の関連

視神経乳頭の鼻側にポリープ状病巣をもつポリープ状脈絡膜血管症の臨床経過をレトロスペクティブに調査し、脈絡膜血管との関連を考察した。

③ 良好な経過をとるポリープ状脈絡膜血管症の臨床所見の特徴

適切な治療法がない、あるいは治療を希望しない等の理由で5年以上自然経過を辿った症例をレトロスペクティブに抽出し、視力の経過・蛍光眼底造影所見の経過・臨床所見の変化を調べた。その中から視力と眼底所見が良好な経過をとった症例を抽出し、予後を予測する因子を検討した。

(3) 網膜剥離と液性因子との関連

ラットの網膜剥離モデルで High Mobility Group Box Protein 1 (HMGB1) の発現を免疫染色により調べ、TUNEL 染色との共染色を行った。また、網膜剥離患者の硝子体液を採取し、HMBG 濃度とヒト単球走化因子 (MCP-1) を ELISA にて測定した。

4. 研究成果

(1) 日光曝露量と加齢黄斑症

後期加齢黄斑症群(加齢黄斑変性群)ではその他の群と比べて、顔面皺量は有意に多かった (p=0.047)。シミ量とは関連していなかった。皮膚の色調との関連はなかった。この結果は加齢黄斑変性の発症に、生涯に曝露される紫外線量が関与している可能性を示すものである。また、この研究で用いた顔面皺量の測定は、これまで定量化が困難であった紫外線曝露量を、客観的なデータとして初めて実証した研究である。今後他の疾患についても応用が可能であると期待される。

結果は Br J Ophthalmol (92:630-4, 2008) に発表した。

(2) ポリープ状脈絡膜血管症の臨床像の特徴と病態の把握

① ステージごとの臨床所見の特徴

初期群 (n=12) では軽度の網膜色素上皮萎縮や脈絡膜血管透過性亢進、拍動が特徴であり、後期 (n=11) にはオカルト脈絡膜新生血管や瘢痕病巣が特徴であった。この結果はまた、ポリープ状脈絡膜血管症が単

一の疾患ではなく、広いスペクトラムをもった症候群であることを示唆しており、病態を考える上で興味深い知見である。

結果は Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol (246:491-9, 2008) に発表した。

② 疾患と脈絡膜血管構築の関連

ポリープ状脈絡膜血管症でみられるポリープ状病巣は、これまで視神経乳頭周囲や黄斑部に多く出現することが知られていたが、視神経乳頭の鼻側にもみられることを報告し、短後毛様動脈の網脈絡膜への刺入部がポリープ状病巣の発生する位置と関わりがあることが示唆された。すなわち脈絡膜血管の構築が発症に関与している可能性がある。

結果は Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol (247:421-5, 2009) に発表した。

③ 良好な経過をとるポリープ状脈絡膜血管症の臨床所見の特徴

258例のポリープ状脈絡膜血管症のうち12症例13眼が、5年以上自然経過を追えた症例に該当した。症例は、良好な経過をとるものとそうでないものの2つに分類された。良好な経過をとるか否かは、初診時の眼底所見、2年間の視力の変化により推測できることが明らかになり、この結果は、現在加齢黄斑変性の治療の主流を占めている光線力学的療法や抗血管内皮増殖因子の眼内投与を継続するかどうかのパラメータになると考えられる。

結果は現在投稿中である。

(3) 網膜剥離と液性因子との関連

ラットモデルでは核内の HMGB1 は細胞死によって上昇し、その後下降した。細胞外放出は *in vitro* だけでなく *in vivo* における細胞死でみられた。硝子体中の HMGB1 は有意に上昇しておりヒト単球走化因子 (MCP-1) と関連していた。HMGB1 は、核内において網膜剥離後の視細胞生存に重要である一方で、細胞外に放出されると、網膜剥離後の病態悪化に関連する分子である可能性がある。

結果は Lab Invest (89:278-89, 2009) に発表した。

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5件)

1) Okubo A, et al. Nasal and independent polypoidal lesions in polypoidal choroidal vasculopathy. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 247: 421-5, 2009 査読有

2) Arimura N, Ki-Y, Hashiguchi T, Kawahara K, Biswas KK, Nakamura M, Sonoda Y, Yamakiri K, Okubo A, Sakamoto T, Maruyama I. Intraocular expression and release of high-mobility group box 1 protein in retinal detachment. Lab Invest 89:278-89, 2009 査読有

3) Okubo A, et al. Clinical features of early and late stage polypoidal choroidal vasculopathy characterized by lesion size and disease duration. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 246:491-9, 2008 査読有

4) Hirakawa M, Tanaka M, Tanaka Y, Okubo A, Koriyama C, Tsuji M, Akiba S, Miyamoto K, Hillebrand G, Yamashita T, Sakamoto T. et al Age-related maculopathy and sunlight exposure evaluated by objective measurement. Br J Ophthalmol 92:630-4, 2008 査読有

5) 大久保明子. 網膜硝子体の診療の進歩: 治療手技の進歩. 加齢黄斑変性. ポリープ状脈絡膜血管症. あたらしい眼科 24:118-123, 2007 査読無

[学会発表] (計6件)

1) 大久保明子 他. ポリープ状脈絡膜血管症の長期自然経過. 第47回日本網膜硝子体学会総会・第25回日本眼循環学会合同学会 2008.11.29. 京都

2) Okubo A, et al. Nasal and independent lesions in polypoidal choroidal vasculopathy. The first joint meeting of Korea-China-Japan Ophthalmologists. 2008,11 1, Seoul

3) Okubo A, et al. Benign natural course of a patient with polypoidal choroidal

vasculopathy observed over a five-year period. World Congress of Ophthalmology 2008, 6.28 香港

4) 大久保明子. ポリープ状脈絡膜血管症の病理と病態 (シンポジウム). 第24回日本眼循環学会 2007.7.14 香川

5) Okubo A, et al. Early indications of polypoidal choroidal vasculopathy Early indications of polypoidal choroidal vasculopathy. ARVO 2007. 5. 7 Fort Lauderdale, USA

6) 大久保明子他. 初期のポリープ状脈絡膜血管症の特徴. 第111回日本眼科学会総会. 2007. 4.19 大阪

[図書] (計2件)

1) 大久保明子. 黄斑部の網膜剥離と網膜色素上皮剥離. 眼科検査のグノーティ・セアウトン, シナジー出版 (印刷中)

2) 大久保明子. 眼底画像所見を読み解く (田野保雄他 編) II.加齢黄斑変性 3.ポリープ状脈絡膜血管症 眼科診療プラクティス 21 186-7, 2008 文光堂

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大久保 明子 (OKUBO AKIKO)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号: 60295251

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし