

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09979

研究課題名(和文) 食生活リズムによる加齢黄斑変性の制御

研究課題名(英文) Diet regulates age-related macular degeneration

研究代表者

永井 紀博 (Nagai, Norihiro)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非常勤)

研究者番号：10327611

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：肥満や高血圧を含むメタボリックシンドロームは加齢黄斑変性のような加齢疾患を誘発する。我々は脂質に着目し、脂質が加齢黄斑変性を誘発するメカニズムを解析した。高脂肪食を投与されたマウスでは酸化LDLがマクロファージや網膜色素上皮に蓄積していた。酸化LDLが蓄積したマクロファージでは、視細胞のリニューアルに必須である網膜色素上皮の傷害を介して、視機能障害を誘発した。マクロファージを除去すると炎症反応や高脂肪食により低下した視機能が回復した。高脂肪食はマクロファージを含む炎症を誘発することで加齢黄斑変性を誘発す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

加齢黄斑変性はわが国における失明原因の上位を占め、近年患者が急増している疾患であり、新生血管による出血や浮腫を生じる滲出型、神経萎縮が生じる萎縮型に分けられる。加齢黄斑変性は加齢、喫煙、光、食生活、遺伝的素因など様々な要因によって生じる。食生活との関連も報告されており、高脂肪食により加齢黄斑変性のリスクは約5倍に上昇する。しかしながらそのメカニズムは不明である。今回高脂肪食投与により、網膜色素上皮と脈絡膜の炎症と視機能低下が生じ、脂質を蓄積したマクロファージが原因の一つであることが明らかになった。今後食生活や脂質に着目した加齢黄斑変性の制御の可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Metabolic syndrome, a condition involving obesity and hypertension, increases the risk of aging-associated diseases such as age-related macular degeneration (AMD). We demonstrated that high-fat diet (HFD)-fed mice accumulated oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) in macrophages and retinal pigment epithelium. The ox-LDL-restoring macrophages were responsible for visual impairment in HFD mice through a disorder of the retinal pigment epithelium (RPE), which is required for photoreceptor outer segment renewal. The ox-LDL-restoring macrophages expressed inflammatory cytokines and attacked the RPE.

研究分野：網膜

キーワード：加齢黄斑変性 マクロファージ 脂質

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性はわが国における失明原因の上位を占め、近年患者が急増している疾患であり、新生血管による出血や浮腫を生じる滲出型、神経萎縮が生じる萎縮型に分けられる。加齢黄斑変性は加齢、喫煙、光、食生活、遺伝的素因など様々な要因によって生じる。食生活との関連も報告されており、高脂肪食により加齢黄斑変性のリスクは約5倍に上昇する。しかしながらそのメカニズムは不明である。また興味深いことにマウスにおいて、活動時間である夜にのみ高脂肪食にアクセスできる個体は、高脂肪食を1日中自由に摂取できる個体と同程度のカロリー摂取にもかかわらず、肥満が緩和することも報告されているが、加齢黄斑変性などの網膜疾患への影響は明らかではない。

2. 研究の目的

高脂肪食はどのように加齢黄斑変性の病害に関与しているのだろうか。今回の検討ではマウスに高脂肪食もしくは普通食を投与し、高脂肪食モデルを作成して視機能を網膜電図で検討する。脈絡膜のサイトカインの発現や炎症細胞浸潤、脂質の蓄積について検討するとともに、網膜色素上皮細胞、視細胞の所見を電子顕微鏡で解析する。炎症細胞が視機能にどのように影響するかを検討するため、炎症細胞の除去をしたときの視機能の解析を行う。また腹腔より炎症細胞を抽出し、高脂肪食により炎症所見が誘発されるか検討し、高脂肪食による視機能への影響を解析する。このように高脂肪食を中心とした食生活の加齢黄斑変性の発症における役割を解析し、黄斑変性の新たな治療・予防法を探求する。

3. 研究の方法

(1) Balb/C マウスに高脂肪食もしくは普通食を投与し、高脂肪食モデルを作成する。高脂肪食には通常の7倍の脂肪を含有する High Fat Diet 32 (CLEA Japan, Inc., Japan) を使用する。高脂肪食モデルにおける血糖値、血中の酸化脂質、内臓脂肪の解析を行う。

(2) 網膜電図を用いて視機能を解析するとともに、網膜色素上皮細胞の電子顕微鏡所見を観察して、高脂肪食による網膜への影響を明らかにする。

(3) 脈絡膜のサイトカインの発現や炎症細胞浸潤、脂質の蓄積について検討するとともに、炎症細胞の関与をさらに検討するために腹腔マクロファージを採取し、サイトカインの発現脂質の蓄積について検討する。

(4) マウスのマクロファージをクロドロネートリポソームで除去した時の視機能、脈絡膜の炎症マーカーの発現を検討する。

4. 研究成果

(1) マウスに高脂肪食もしくは普通食を摂取させ高脂肪食モデルを作成した。高脂肪食の摂取により内臓脂肪と体重が増加した。

(2) 網膜電図では視細胞に由来する a 波の振幅低下が高脂肪食投与でみられ、高脂肪食が網膜機能低下を引き起こすことが明らかになった。

網膜色素上皮細胞の電子顕微鏡所見では高脂肪食投与により細胞質内に指紋様構造の老廃物の蓄積がみられた。リソソームは細胞内へ入った物質を消化する細胞内小器官であり、リソソーム内のカテプシン D はタンパク質分解における主要な酵素である。指紋様構造はカテプシン D ノックアウトマウスの網膜や加齢黄斑変性患者の網膜色素上皮の病理標本でみられることが報告されている。実際に高脂肪食投与マウスの網膜色素上皮ではリソソームを構成する分子の発現が低下しており、高脂肪食投与リソソーム機能が低下し、視細胞外節を消化する機能の低下から、視機能障害が生じると考えられた。

(3) 網膜色素上皮細胞や視細胞、脈絡膜に浸潤したマクロファージに酸化 LDL の蓄積がみられた (図1)

酸化 LDL は血中でコレステロールなどを運ぶ低比重リポたんぱく (LDL) が活性酸素などによって酸化されたもので、メタボリックシンドロームのバイオマーカーである。また、脈絡膜では炎症サイトカインであるインターロイキン1 や VEGF の発現が増加していた。

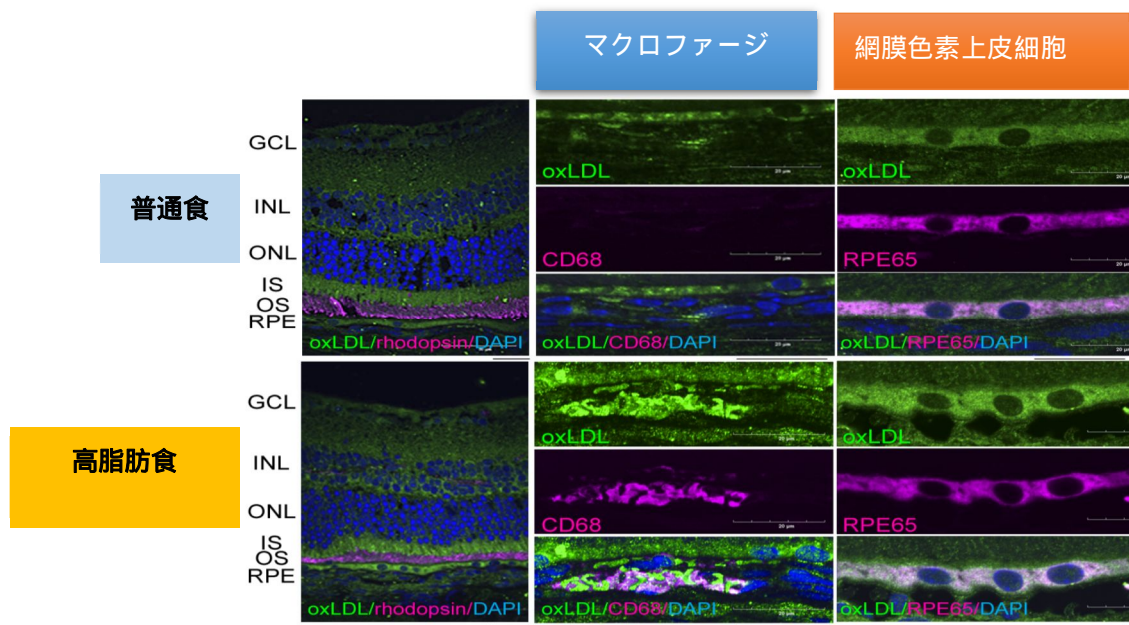


図1 網膜色素上皮細胞，マクロファージには高脂肪食により酸化 LDL の蓄積が増加した

(4) マクロファージは白血球の一種で，貪食能を有し，死細胞や老廃物を除去し生体の恒常性を維持している．肥満の脂肪組織では脂肪細胞の増殖・肥大化，マクロファージ浸潤の増加し，脂肪組織とマクロファージの相互作用により，脂肪組織とマクロファージからの炎症性サイトカイン分泌が増加し，炎症性変化が増悪する．高脂肪食によりマクロファージの取り込んだコレステロールや脂肪酸の排出が不十分となると，マクロファージの炎症が誘発されることが知られる．コレステロールと脂肪酸は細胞膜の ATP-binding cassette (ABC) トランスポーターによって輸送され，細胞内および体内の動態が制御され，マクロファージからのコレステロールの排出は ABCA-1 によって司られる．われわれの検討では高脂肪食を投与したマウスでは普通食を投与したマウスに比べ，脈絡膜へのマクロファージ浸潤が増加していた．

腹腔マクロファージを採取した検討では，高脂肪食投与により酸化 LDL などの脂質の蓄積や炎症サイトカインであるインターロイキン 1 や VEGF の発現が増加していた．クロドロネートリポソームを使用してマクロファージを除去すると，高脂肪食摂取により低下した網膜電図の a 波の振幅低下は回復した（図 2）．さらに高脂肪食による脈絡膜におけるインターロイキン 1 の発現上昇もマクロファージを除去により有意に減少した．高脂肪食による視機能低下をマクロファージが誘発することが示唆された．

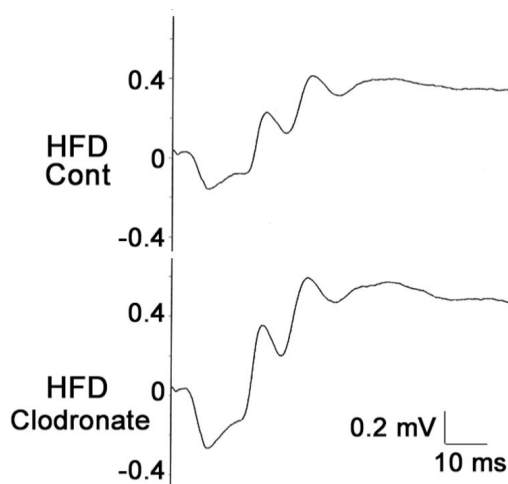


図2 網膜電図．クロドロネートリポソームを使用してマクロファージを除去すると，高脂肪食摂取により低下した網膜電図の a 波の振幅低下は回復した

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 永井紀博	4. 巻 38
2. 論文標題 高脂肪食が加齢黄斑変性を誘発するわけ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 509 - 515
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 無
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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 永井紀博
2. 発表標題 加齢黄斑変性 脂質とマクロファージ
3. 学会等名 東京眼科サミット2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井紀博
2. 発表標題 加齢黄斑変性 脂質が加齢黄斑変性を助長するわけ
3. 学会等名 physician scientistの会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井紀博
2. 発表標題 加齢黄斑変性と脂質
3. 学会等名 東京築地オフサルミックセミナー
4. 発表年 2021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	小澤 洋子 (Ozawa Yoko) (90265885)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任准教授 (32612)	

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