

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：32612

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22743

研究課題名(和文) オメガ3不飽和脂肪酸における近視抑制効果

研究課題名(英文) Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on myopia suppression

研究代表者

森 紀和子 (Mori, Kiwako)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任講師

研究者番号：10880081

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,100,000円

研究成果の概要(和文)：オメガ3多価不飽和脂肪酸(3PUFA)は、様々な疾病予防効果が証明されている。一方でその近視進行抑制に対する効果については過去に報告はなく、本研究ではその効果の検証およびメカニズムの解明を目的とした。本研究は、近視誘導モデルマウスを使用し、3PUFA摂取による近視進行抑制効果の検証、3PUFA固有の効果である証明を行い、さらに摘出眼球における脂肪酸分画を測定することでその有効成分がエイコサペンタエン酸(eicosapentaenoic acid; EPA)代謝物であることを同定した。本研究の成果は第3回近視学会総会にて発表し、国際医学英文誌での掲載も確定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近視人口の増加は世界的問題であり、近視予防法に関する研究は急務である。現在、近視予防法として、低濃度アトロピン点眼、オルソケラトロジー、二重焦点眼鏡などに一定の効果があるといわれている。一方、3PUFAは加齢黄斑変性、糖尿病網膜症などの眼疾患に一定の効果が証明されているが、近視予防に関する報告はない。3PUFAは青魚などに多く含まれ、容易に摂取可能である。本研究は、3PUFA摂取により近視進行予防に効果があること、EPAおよびその代謝産物に近視抑制効果があることを世界で初めて科学的に証明に至った点で傑出した成果を示した。これにより近視研究領域において強大なインパクトを与えたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) have been demonstrated to have various preventive effects on some diseases, whereas their effects on myopia suppression have not been reported. This study was aimed to verify the effects and investigate its mechanisms. This study revealed that intake of omega-3 PUFA suppressed myopia progression and the effect was purely dependent on omega-3 PUFA using lens-induced myopia mice models. Furthermore, measurement of fatty acids by lipidomic analysis using enucleated eyes identified metabolites of eicosapentaenoic acids as effective elements. The summary of this study was presented at the third annual meeting of Japan Myopia Society and was accepted for publication in an international journal.

研究分野：眼科

キーワード：近視 オメガ3多価不飽和脂肪酸 近視進行抑制 メタボローム解析 遺伝子改変マウス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

世界的に問題となっている近視人口の増加に伴い、現在近視予防法に関する研究は急務である。これまでの代表的な研究としては低濃度アトロピン点眼、オルソケラトロジー、二重焦点眼鏡/コンタクトレンズなどがあり、一定の効果が示されている (Huang J, et al. Ophthalmology. 2016)。また我々はバイオレットライト照射、クロセチンサプリメントが同様に効果を示したことを報告しているが (Torii H, et al. EBioMedicine. 2017, Mori K, et al. J Clin Med. 2019)、これまで確固たる近視予防法というものはなく、いまだ開発途上の分野である。一方でオメガ3多価不飽和脂肪酸 (omega3-polyunsaturated fatty acid; 以下 3PUFA) は天然由来で広く利用されている食物由来因子であり、青魚などより容易に摂取可能である。また製品化も幅広くなされており、安全性も極めて高い。3PUFA は様々な生体にとって有利な作用、例えば抗動脈硬化作用、抗炎症作用、抗加齢作用などを有するともいわれており、その可能性の開拓の余地はまだ多分に残されている。我々が以前に報告したクロセチンの近視抑制作用に着目すると、クロセチンの持つ抗酸化、抗炎症作用が 3PUFA のそれと共通する部分に気付く。3PUFA は過去の報告からドライアイ、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症などの眼疾患に一定の効果が示されている。我々はすでに近視誘導マウスを用いた各種実験に成功しており、また本研究では遺伝子改変マウスを用いた実験により得られた結果の検証をより確固たるものとすることができ、証明できれば近視研究領域において強大なインパクトを与えることができると考えられた。

### 2. 研究の目的

現在、近視罹患数は世界人口の約 22% にあたる 14 億 4000 万人に達し、2050 年には 47 億 5800 万人にも上ると推測されており (Holden BA, et al. Ophthalmology. 2016) 近視予防法の開発は急務である。その候補の一つに食生活の改善があり、最近では天然色素由来のクロセチンに近視予防効果があることが動物実験及びランダム化臨床試験で証明された (Mori K, et al. Sci Rep. 2019, Mori K, et al. J Clin Med. 2019)。クロセチンは抗酸化、抗動脈硬化作用などを有することがかねてより証明されており (Yamauchi M, et al. Eur J Pharmacol. 2010) 同様に抗酸化、抗動脈硬化作用を持つ 3PUFA に着目した。3PUFA は既に様々な疾病予防効果と安全性が実証され製品化されているが、これまで 3PUFA の近視予防に対する効果については過去に報告がなかった。3PUFA はクロセチンと共通する生体への作用、疾病の予防効果が期待され、近視予防に有効かどうか検証するに値する物質と考えた。本研究以前、我々は、3PUFA に近視抑制効果の可能性あることを報告した (図 1、Mori K, et al. ARVO. 2019)。そのメカニズムの解明は重要な課題であり、本研究は遺伝子改変マウスを用いて、3PUFA の近視抑制効果に対する生物動態学的、分子生物学的検証を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究は 3PUFA に近視抑制効果があるかどうか、あるとすればそのメカニズムはどのようなものかを解明することを目的とした。その前提として、これまでに我々は、マウスの近視誘導モデルを用いた予備的実験を行った。これまでマウスによる近視動物モデルは誘導が困難であったが、我々は誘導効率の高いマウス近視誘導モデルを確立した (Jiang X, et al. Sci Rep. 2018) (図 2)。それにより遺伝子改変マウスを用いた検証が可能となった。近視誘導モデルとは、生後数週の片眼に一定期間凹

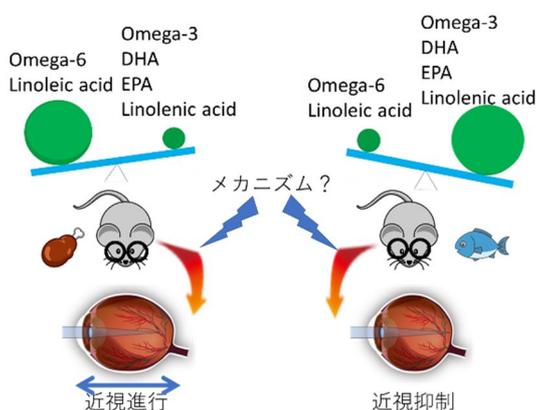


図 1: 3PUFA の近視抑制効果  
マウスの近視誘導モデルに 3PUFA と 6PUFA 含有餌を与え近視抑制効果を比較した。3PUFA を多く与えたマウスで有意に近視抑制効果を示した。

値する物質と考えた。本研究以前、我々は、3PUFA に近視抑制効果の可能性あることを報告した (図 1、Mori K, et al. ARVO. 2019)。そのメカニズムの解明は重要な課題であり、本研究は遺伝子改変マウスを用いて、3PUFA の近視抑制効果に対する生物動態学的、分子生物学的検証を行うことを目的とした。

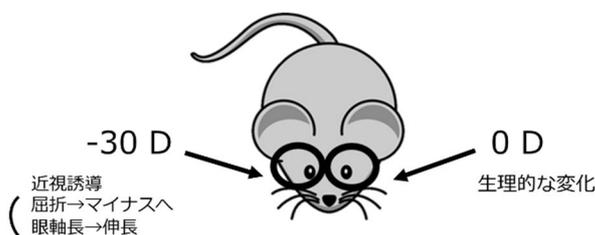


図 2: 近視誘導モデル  
右眼に -30 diopter (D) レンズを装着し近視を誘導する。もう片眼は 0 D レンズを装着しコントロール眼とする。

レンズを装着して強制的に近視を誘導するものである。近視誘導モデルにおける様々な介入実験は過去の報告で有効であることが証明されている (Mori K, et al. Sci Rep. 2019)。3PUFA および 6PUFA の比率を変えた含有餌を与え、これらの近視抑制効果を比較したところ、3PUFA を多く与えたマウスで有意に近視抑制効果を示したことを認め、学会発表した (Mori K, et al. ARVO. 2019)。過去に 3PUFA が近視抑制効果を有することを検証した報告はなく、本研究の学術的独自性および創造性として、マウスの近視誘導モデルを用いた 3PUFA の近視予防効果判定、遺伝子改変マウスを用いた検証実験、さらに脂肪酸分画測定による有効成分測定が挙げられた。本研究では実際に 3PUFA の近視抑制効果を分子生物学的に検証するため、遺伝子改変マウスを用いること、摘出眼球における脂肪酸分画測定により有効成分を同定することをおこなった。

3PUFA に近視抑制効果があるか検証するため遺伝子改変マウスを用いた。自己体内で 3PUFA を生成することができる Fat1 トランスジェニックマウスに 3PUFA 非含有餌を投与し、実際に近視が抑制されるかを検証した。この過程は、投与された餌の 3PUFA 以外の含有物質が近視抑制効果を呈した可能性を排除するために重要であった。

近視予防に有効な成分の解析をおこなった。心保護、抗アレルギー作用を有する脂肪酸分画は解明されている。そこで、近視誘導され各種餌を投与されたマウスの眼球を摘出し、メタボローム解析を用いて眼球内の成分を測定することにより、実際に近視抑制に寄与した脂肪酸分画を解明した。

有効と判定された物質をマウスの近視誘導モデルに与えることで、近視が抑制されるかどうかを検証した。この過程は、解明された脂肪酸分画成分が真に近視抑制効果を有するかを判定するために重要であった。

#### 4. 研究成果

本研究の結果、3PUFA を摂取したマウス LIM モデルの近視進行抑制効果は、遺伝子改変マウスを用いて 3PUFA 本来の効果であることが判明した (図 3)。さらに、3PUFA の近視抑制効果を分子生物学的に検証するため、摘出眼球における脂肪酸分画を測定することによりその有効成分が EPA 代謝物であることを同定した。

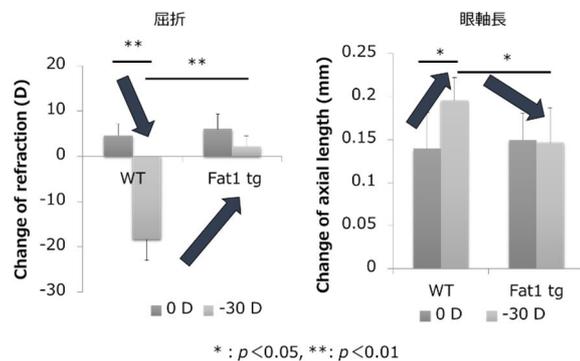


図 3: 遺伝子改変マウス (Fat1tg) における近視抑制効果

遺伝子改変マウス (Fat1tg) と野生型 (WT) を近視誘導し、3PUFA 非含有餌を与え近視抑制効果を比較した。体内で 3PUFA を産生できる遺伝子改変マウス (Fat1tg) で屈折、眼軸長ともに近視抑制効果を

さらに EPA をマウス LIM モデルに投与し、その近視抑制効果を確認した (図 4)。

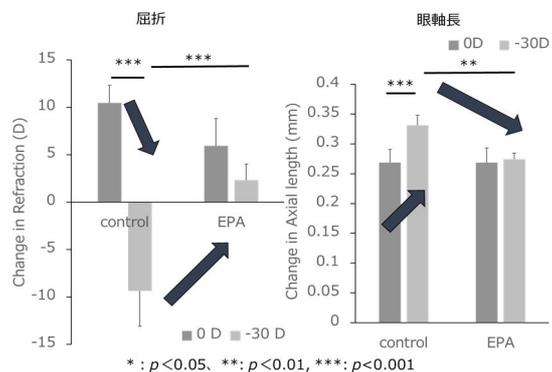


図 4: EPA 付加餌における近視抑制効果

普通餌に EPA5% を付加した餌 (EPA) を与え、普通餌 (control) のマウスと近視抑制効果を比較した。EPA を付加した餌を食べたマウスで屈折、眼軸長ともに近視抑制効果を認めた。

本研究の成果は第3回近視学会総会にて発表した。その反響は大きく、国際医学英文誌での掲載も確定している。

これまで一般には魚類摂取が近視進行予防に効果があるという経験論が先行していたが、本研究は世界で初めてそれを科学的に証明するに至った点で極めて傑出した成果を示したと考える。さらに食生活により近視進行が予防できる可能性があること、EPAに近視進行抑制効果があることを示した点において、近視進行の病態解明に一石を投じるとともに、今後の予防医学全般の研究への布石となるものであると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森 紀和子、黒羽 小羊子、侯 靖、ジョン ホヌク、池田 真一、小川 護、鳥居 秀成、有田 誠、栗原 俊英、坪田 一男
2. 発表標題 マウス近視モデルにおけるオメガ3 不飽和脂肪酸の近視進行抑制効果
3. 学会等名 第3回日本近視学会総会
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
---------------------------	-----------------------	----

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