

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11643

研究課題名（和文）眼底循環に及ぼす加齢の影響と運動習慣に伴う予防効果の検討

研究課題名（英文）The effect of aging on ocular circulation and the preventive effects of exercise habits

研究代表者

林 直亨（Hayashi, Naoyuki）

早稲田大学・スポーツ科学学術院・教授

研究者番号：80273720

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：運動習慣が循環系に及ぼす好ましい影響から察して、加齢に伴う眼底循環の柔軟性の低下を運動習慣によって改善可能との仮説を検証した。まず、横断研究によって、加齢に伴い眼底血流の柔軟性が低下することを実証した。一方、運動習慣が眼底血管の柔軟性に影響するという仮説は支持されなかった（Liu et al. Plos One 2022）。

その後、縦断研究モデルによって検討を継続している。非監視下での有酸素トレーニングおよび、監視下でのトレーニング実験を行っている。トレーニング前後において、眼底血流、血圧、心拍数、眼内圧を計測している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢に伴って眼底循環の血管硬化が進むことを示唆することができた。先行研究と併せると、加齢の影響についての成果は一定の論拠となると考えられる。眼底循環の機能低下に伴って、各種疾患につながる事が知られていることから、眼底循環の維持をする必要が明示されたものであろう。

一方、眼底循環の血管硬化を予防し、機能を維持改善することを期待して運動習慣の影響を横断的に調査したものの、運動習慣の影響は支持されるものではなかった。今後縦断研究によって明らかにされるものではあろうが、眼底循環の改善については、他の方策を探索する必要があるのかもしれないことが暗示された。

研究成果の概要（英文）：Based on the favorable effects of exercise habits on the vessels in humans circulation, we tested the hypothesis that the age-related decline in flexibility of ocular circulation can be ameliorated by exercise habits. First, a cross-sectional study demonstrated that the flexibility of fundus blood flow decreases with age. On the other hand, the hypothesis that exercise habits affect ocular vascular flexibility was not supported (Liu et al. Plos One 2022).

Subsequently, investigations have continued with a longitudinal study model. Unmonitored aerobic training and monitored training experiments are conducted. Before and after training, ocular blood flow, blood pressure, heart rate, and intraocular pressure are measured.

研究分野：運動生理学

キーワード：加齢 眼底循環 運動習慣

## 1. 研究開始当初の背景

加齢に伴い眼底循環の構造的・機能的障害が生じ(Wen & Wong 2019) , 特に 50 歳以上の高齢者において視力障害のリスクが高まることが指摘されている(WHO 2019) . 日本のような高齢化社会の国では , 糖尿病性網膜症 , 緑内障 , 加齢黄斑変性症などの眼疾患が比較的良好にみられる . 実際 , 加齢に伴い眼底の血管が硬化する可能性が我々の先行研究(Miyaji et al. 2016) から示唆されている . 眼血管機能障害を予防することは , 生活の質を向上させる . したがって , 視覚障害の一次予防を目的として眼底循環を維持する方策を検討することは重要である .

身体活動の習慣を有する者では , 緑内障に伴う視力低下の割合が低いことが示されている (Lee et al. 2019) . アイルランドで 8000 人以上の子供のデータを分析した結果では , 屈折異常と視力障害が , 座りがちな行動の増加や身体活動の減少と有意に関連していることが明らかにされている(Quigley et al. 2019) . とはいえ , 運動習慣が循環の機能障害の予防に及ぼす影響については , まだ明らかになっていない .

運動習慣が循環系に及ぼす好ましい影響から察し , 眼底循環の異常を運動習慣で予防可能と予想される . 運動習慣は活動肢のみならず多くの部位に動脈硬化の改善をもたらすことが多くの研究によって示されている(例えば Green et al. 2017) . ただし , 運動習慣に伴って動脈硬化が改善する程度には部位差があることが知られている (Santos-Parker et al. 2014) . また , 加齢に伴う眼底血管の動脈硬化の推移については不明である .

## 2. 研究の目的

加齢に伴う血管柔軟性の低下が , 運動習慣によって抑制されるという仮説を導出した . そこで , 広い年齢層を対象に , 加齢に伴う眼底の動脈硬化の様態を記述し , 横断研究および介入研究(RCT)によって眼底循環に対する運動習慣の効果を検討し , 仮説を検証する .

## 3. 研究の方法

### 【研究 1】

健診センターのプログラム参加者 1,079 名のデータを使用した . 緑内障 , ぶどう膜炎 , 視神経障害 , 硝子体・網膜疾患 , 網膜・脈絡膜血管疾患などの眼科疾患 , 高血圧 , 脂質異常症 , 糖尿病 , 心血管・脳血管イベント , 不整脈などの動脈硬化性疾患 , 最高矯正視力が 40/50 未満の場合 , または眼内手術を受けたことがある場合はデータから除外した . 最終的に研究基準を満たしたのは 880 人(男性 698 人 , 女性 182 人)であった . メタボリックシンドロームを有する参加者は 177 人(男性 172 人 , 女性 5 人)であった .

年齢によって若年(40 歳未満) , 中年(41~64 歳) , 高齢(65 歳以上)に分類した . また , 運動習慣によって 2 つのグループ(運動習慣ありグループと運動習慣なしグループ)に分類した . 基準としては以下の 2 つを採用した(1)質問票による自己申告 , (2)厚生労働省の定義より , 週 2 回以上 , 1 回 30 分以上の運動を 1 年以上続けている場合を運動習慣ありとした .

参加者の右眼底の血流プロファイルをレーザースペックルプログラフィー(LSFG)を用いて 4 秒間測定した . その後 , 血流プロファイルを評価した . 脈絡膜を血管領域と毛細血管領域に分割した . 得られたデータから , 視神経乳頭部(ONH)の組織(Tissue) , ONH の血管(Vessel) , ONH 全体(All) , 脈絡膜(ChBFlow)に分けて平均ブレ率(MBR , 血流速度速度を

反映), プローアウトタイム(BOT) を解析した。

#### 【研究 2】

研究 2 は現在進行中である。非監視下での有酸素トレーニング群および対照群それぞれ 5 名ずつのデータを取得した。有酸素トレーニング群では最高心拍数の 50%以上の強度で 30 分以上の運動を週 3 回以上の頻度で 12 週間実施させた。運動は非監視下で実施し、運動時の心拍数はウェアラブルデバイスを用いて被験者自身で管理させた

併せて、監視下でのトレーニング実験も行っている。被験者に週に 3 回 30 分間の自転車運動を 10 週間行わせ、実験初日、5 週目、10 週目のタイミングで、眼底血流、血圧、心拍数、眼内圧を計測した。

#### 4. 研究成果

研究 2 については、追加実験を行い、並行してデータを解析しているため、以下には研究 1 の成果のみを記す。

#### 【研究 1】

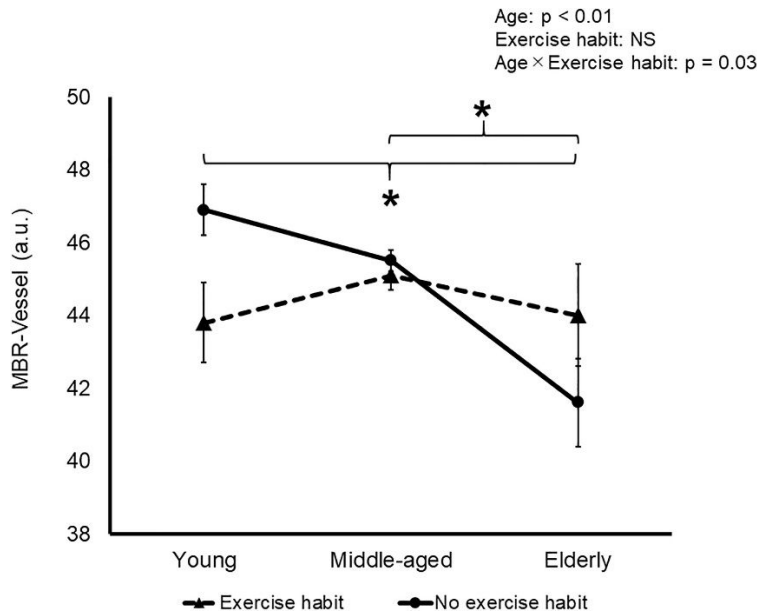
本研究の 3 つの年齢群における特徴は以下の通りとなった。身長、体格、BMI、ウエスト周囲径、赤血球数、FBG、TG、LDL、現在の喫煙率は 3 つの年齢群で有意に異なっていた。SBP と MAP は高齢者群で有意に高かったが、DBP は中年群で有意に高かった。

MBR-AII、MBR-Vessel、BOS と BOT の全セクションは高齢者群で有意に低かった。OPP は高齢者群で有意に高かった。1 日当たりの歩数は中高年群で有意に多かったものの、平均運動強度は年齢が上がるにつれて有意に低下した。

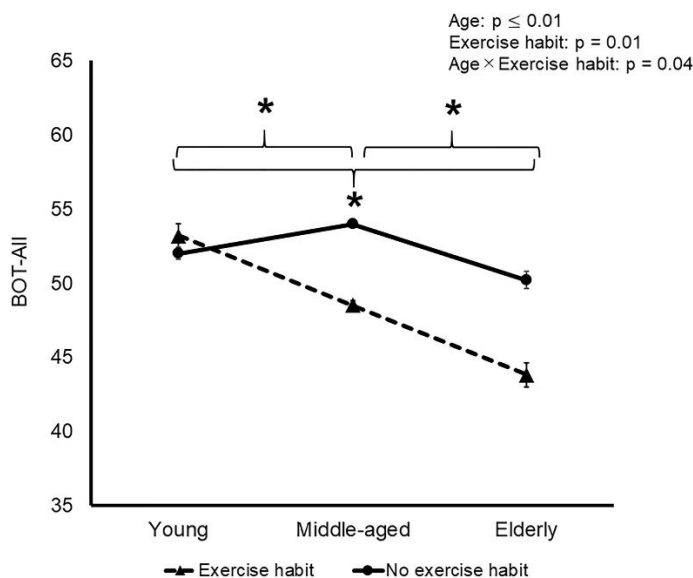
自己申告による運動習慣の 2 群における特徴は以下の通りとなった。Ex 群は Non 群(49.2 ± 8.9 歳)より有意に高年齢(51.0 ± 9.5 歳)であった。喫煙率は、非 Ex 群が Ex 群より有意に高かった。HDL 値は非 Ex 群より Ex 群で有意に高く、TG 値は非 Ex 群より Ex 群で有意に低かった。

MBR-AII は Non-ex 群で Ex 群より有意に高かった。BOT のすべてのセクション、IOP と OPP は両群間に有意差はなかった。1 日当たりの歩数は Ex 群が Non-Ex 群より有意に多かった。Ex 群の運動強度は 10 段階中 5.4 ± 2.2 であった。

眼圧、OPP、MBR-AII、MBR-Tissue、MBR-Choroid および BOT については、年齢と運動習慣の有意な交互作用は認められなかった。MBR-Vessel については年齢と運動習慣の有意な交互作用が認められ、3 つの年齢群すべてにおいて非 Ex 群で有意に減少した(下図)。



BOT-AII には年齢と運動習慣の有意な交互作用が認められ、3つの年齢群すべてにおいて Ex 群で有意に低下した（下図）。眼圧，OPP，BOT-Vessel，MBR および BOS については、年齢と厚生労働省に基づく運動習慣との有意な交互作用はみられなかった。非 Ex 群の BOT-AII は中年群で有意に高かった。



本研究では、健康診断を受診している大規模集団を対象に、加齢と運動習慣が ONH と脈絡膜動脈全体の血流プロファイルに及ぼす影響を調査した。本断面研究の主な結果は以下の通りである：(1)眼循環に対する加齢の影響が大規模集団で確認され、先行研究を支持した。(2)眼循環に対する運動習慣の有益な効果は支持されなかった。我々の仮説とは対照的に、眼流量とプロファイルは Ex 群で血管硬化の傾向を示した。

眼底循環の様々な部位における BOT および BOS は、眼血管系の種類に関係なく、加齢とともに減少する。ONH 全体の BOT (すなわち、All, Vessel, Tissue) および脈絡膜動脈は加齢とともに減少し、これは ONH 全体の血管が加齢とともに硬くなるという先行研究 (Miyaji et al. 2014, Shiba et al. 2017) と一致した。これらの結果は、眼底循環に対する加齢の影響を裏付けるものであった。

本研究では、運動習慣を自己申告または厚生労働省の定義に従って評価したところ、Ex 群では Non-Ex 群に比べて好ましい眼循環プロファイルは得られなかった。このことから、運動習慣は眼循環を改善するという仮説は支持されなかった。運動習慣の欠如は血管硬化のリスクに大きく影響する (Kohl et al. 2012)。本研究では、運動習慣によって改善が期待される血管硬化の因子である TG 値と HDL 値は、Ex 群で低かった。それにもかかわらず、運動習慣は眼底の血流プロファイルの改善につながらなかった。

ヒトの動脈硬化に対する運動習慣の効果は、動脈の部位と大きさによって異なる。多くの先行研究により、運動習慣が太い中心動脈の動脈硬化症を軽減できることが示されている (例えば Shibata et al. 2018)。眼底の血管は中心動脈ではないことから、運動習慣の効果が明確に表れなかったと考えることが自然であろう。

ただし、研究 1 は横断研究であり、多くのリミテーションがあることには注意すべきである。我々は、現在、縦断研究によって運動習慣が眼底循環に与える効果について検討している。こちらの成果をあわせて、運動習慣が眼底循環に与える影響については結論することが必要となろう。

#### 参考文献

- Green DJ, Hopman MTE, Padilla J, Laughlin MH, Thijss DHJ. Vascular adaptation to exercise in humans: Role of hemodynamic stimuli. *Physiol Rev* 97: 495-528, 2017
- Kohl HW 3rd, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet* 2012;380(9838):294-305.
- Lee M. J, Wang J, Friedman D. S, Boland M. V, De Moraes C. G, Ramulu P. Y. Greater Physical Activity Is Associated with Slower Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology* 2019;126(7):958-64. pmid:30315900
- Miyaji A, Ikemura T, Hayashi N. Effect of aging on the blowout time in various ocular vessels. *Journal of Aging Science*, 4: 1-6, 2016.
- Quigley C, Zgaga L, Vartakakis G, Fahy G. Refractive error and vision problems in children: association with increased sedentary behavior and reduced exercise in 9-year-old children in Ireland. *JAAPOS* 2019;23(3):159e1-e6
- Santos-Parker JR, LaRocca TJ, Seal DR. Aerobic exercise and other healthy lifestyle factors that influence vascular aging. *Adv Physiol Educ* 38: 296-307, 2014
- Shiba T, Takahashi M, Matsumoto T, Shirai K, Hori Y. Arterial stiffness shown by the cardio-ankle vascular index is an important contributor to optic nerve head microcirculation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(1):99-105.
- Shibata S, Fujimoto N, Hastings JL, Carrick-Ranson G, Bhella PS, Heaton CM Jr, et al. The effect of lifelong exercise frequency on arterial stiffness. *J Physiol* 2018;596(14):2783-2795.
- Wen SW, Wong CHY. Aging- and vascular-related pathologies. *Microcirculation* 2019;26(2):e12463.
- World Health Organization. Universal eye health: a global action plan 2014-2019. Spain: WHO Press 2019;1-19.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1. 著者名<br>Chihyun Liu, Tatsuhiko Kobayashi, Tomoaki Shiba, Naoyuki Hayashi                      | 4. 巻<br>17             |
| 2. 論文標題<br>Effects of aging and exercise habits on blood flow profile of the ocular circulation | 5. 発行年<br>2022年        |
| 3. 雑誌名<br>PLoS ONE  | 6. 最初と最後の頁<br>e0266684 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1371/journal.pone.0266684   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                  | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)          | 備考 |
|-------|--|--------------------------------|----|
| 研究分担者 | 長岡 泰司<br>(Nagaoka Taiji)<br><br>(00333691) | 日本大学・医学部・准教授<br><br>(32665)    |    |
| 研究分担者 | 柴 友明<br>(Shiba Tomoaki)<br><br>(40408810)  | 国際医療福祉大学・医学部・教授<br><br>(32206) |    |

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 |
|---------|---------|