

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293356

研究課題名(和文) 抗加齢学的アプローチによる涙液分泌制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism to control tear secretion by anti-aging approach

研究代表者

坪田 一男 (Tsubota, Kazuo)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：40163878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：加齢および生活習慣病によって誘発されるドライアイの病態解明へ貢献することを目的に生活習慣病を発症するマウスを用いて涙腺組織における加齢関連分子の解明および加齢進行の抑制が期待できる抗酸化作用を有する機能性食品因子の効果を検討した。その結果、加齢関連分子が生活習慣病発症マウスにおいて有意に低値を示した。また、機能性食品因子を投与することによって、涙液分泌量の増加が認められたこと、分泌関連分子が増加していたことが明らかとなった。以上の結果は、加齢とドライアイに生活習慣病が密接な関係であることを明らかにし、ドライアイ病態の解明および治療法を開発する上で非常に意義深いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：A purpose of this study is to contribute to condition of a patient elucidation of dry eye syndrome caused by aging and a lifestyle-related disease. By using life style-related disease developing mice, we examined the elucidation of age related molecules and effect of the functional foods factor which had the antioxidant action in the lacrimal glands. As a result, aging-related molecules significantly showed a low value in a lifestyle-related disease developing mice. In addition, it became clear that increase in tear secretion volume and secretion-related molecules by giving a functional foods factor. We demonstrated that the aging and dry eye syndrome are a close relationship to a lifestyle-related disease. Our findings should be crucial in condition of a patient elucidation and therapeutic treatment of dry eye syndrome.

研究分野：ドライアイ

キーワード：ドライアイ 涙腺 涙液

1. 研究開始当初の背景

ドライアイは涙液分泌および質の低下といった涙液の異常やそれに伴った角結膜障害等により、眼不快感や視機能異常を伴う慢性疾患で、国内に約 2000 万人の患者がいるといわれている。その中でも涙液分泌量が極めて低下するシェーグレン症候群のような重症例では著しく視力が低下する。ドライアイ患者は常に眼不快感があり、仕事効率の低下やそれに伴い最終的には経済的損失が危惧されると考えられている。ドライアイ改善は QOL 向上だけでなく、経済的側面からも重要である。しかし、ドライアイ発症メカニズムは不明な部分が多く、ドライアイに対する治療薬は、人工涙液点眼、角膜治癒薬および涙液中の水分もしくはムチンの分泌を助けるような点眼薬および涙点プラグの挿入など涙液の補充や安定性を一時的に高めるような対症療法のみ留まっており根治療法は未だ存在しない。涙液分泌低下やドライアイ発症の分子メカニズムを明らかにし、ドライアイの予防および治療を通して社会に貢献できることが考えられる。

一方で、日本は世界最高水準の平均寿命を誇り、高齢化が加速し、2015 年には 65 歳以上の人口が全人口の 25%以上を占めており、今後もその傾向は継続すると考えられている。高齢者の心身機能の維持は重要な政策課題であり、酸化ストレスの関与や代謝異常といった加齢のメカニズムを分子レベルで解明し、種々の疾患の予防や治療に繋げる研究が必須である。加齢が感覚器に与える影響は大きく、加齢による涙液の安定性および分泌量の低下が、ドライアイの原因の一つと報告されている。我々はドライアイと酸化ストレスは密接な関係にあり、加齢による酸化ストレスの亢進が原因と考えている。従って、加齢性変化と酸化ストレスが涙液分泌の分子メカニズムに与える影響を解明することは、ドライアイの予防および治療に極めて重要である。さらにわが国ではライフスタイルの欧米化が進んでおり、過食や運動不足による生活習慣病患者が急増している。生活習慣病は加齢促進の一因となるため、ドライアイ患者の増加が推測される。実際、生活習慣病の一つである 2 型糖尿病患者の涙液分泌量低下が報告されている。加齢や肥満、酸化ストレスが涙液分泌に与える影響を明らかにすることでドライアイ発症のメカニズムおよび根治治療に繋がる。

2. 研究の目的

ドライアイは、Quality Of Vision (QOV) を低下させ、Quality Of Life (QOL) を損なわせる疾患である。しかし、その詳しい発症メカニズムが不明であるため、根治療法は存在せず、その治療満足度は低い。そこで、本研究では、加齢や生活習慣病に誘発される涙

液分泌機能低下ドライアイの発症機序、分子メカニズムを解明し、これまでにないドライアイの新規治療法や薬剤開発の基盤構築を目指す。ドライアイの根治療法が確立され、患者の QOL が改善されれば、ドライアイによる社会経済的損失の縮小にも大きく貢献できると考える。

3. 研究の方法

生活習慣病を発症するマウスの眼組織の病態を把握することに注力し、涙液分泌量の変化、涙腺および角結膜の組織学的解析、さらに、酸化ストレス状態を経時的に解析し、生活習慣病を発症するマウスにおいて主病変である涙液分泌量に変化が認められることをこれまでに明らかにしてきた。涙液分泌量変化の詳細な分子メカニズムを明らかにするために、同マウスの涙腺組織における加齢関連分子について real-time PCR を用いて mRNA の発現レベルの変化を解析した。

最終的に生活習慣病を発症するマウスに対し、加齢の進行を抑制することを期待した抗酸化作用を有する機能性食品因子の効果を全身投与し、涙液分泌能および加齢関連分子や分泌関連分子の発現について real-time PCR を用いて mRNA の発現レベルの変化を解析することで、ドライアイ病態の改善効果を検討した。

4. 研究成果

涙液分泌能低下といったドライアイ病態を示すレプチン受容体変異マウス (db/db) における加齢関連分子の mRNA 発現変化について検討した。db/db マウスではコントロールマウス (db/m) と比較し、NAMPT および PGC1a 遺伝子が有意に低値を示した (図 1)。

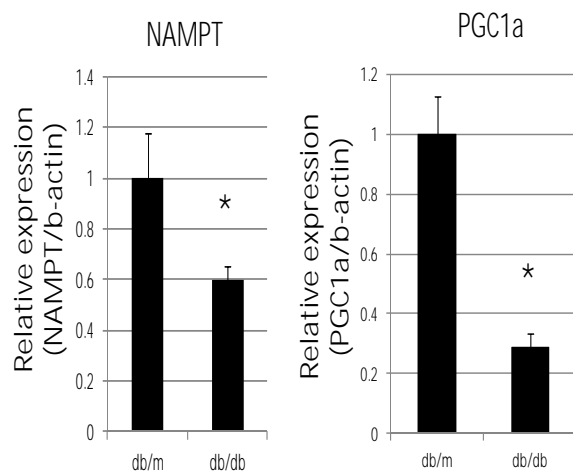


図 1 db/db マウスと db/m マウスにおける加齢関連遺伝子の発現変化

機能性食品因子 A が db/db マウスの涙液分泌能に与える影響について検討したところ、以前までに明らかにとなっていた db/db に

ける涙液分泌低下が確認でき、db/db マウスにコントロール食を給餌させた群に対し機能性食品因子 A を給餌させた群では涙液分泌量減少の回復が認められた(図 2a)。また、涙腺重量当たりの涙液分泌量についても同様の結果が得られた(図 2b)。

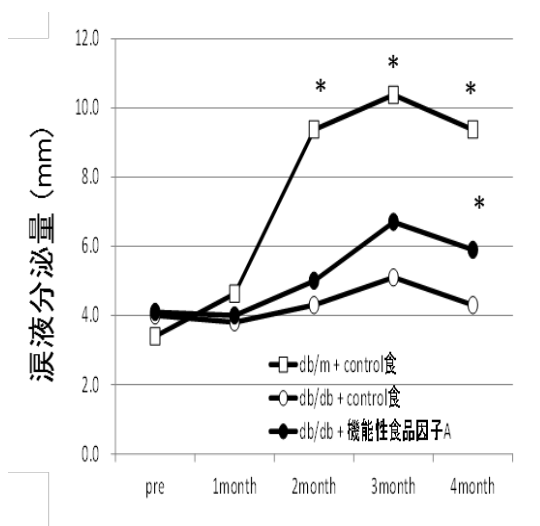


図 2a db/db マウスにおける涙液分泌量に及ぼす機能性食品因子 A の影響

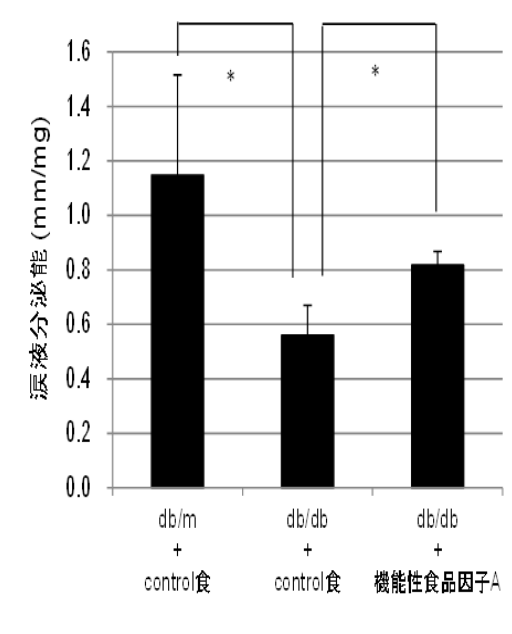


図 2b 涙腺重量当たりの涙液分泌量

最後に加齢関連分子および分泌関連分子の遺伝子発現変化を解析した結果、db/db マウスに機能性食品因子 A を給餌させた群において、db/db マウスにコントロール食を給餌させた群と比較し、分泌関連分子である VAMP8 遺伝子が増加傾向を示した(図 3)。

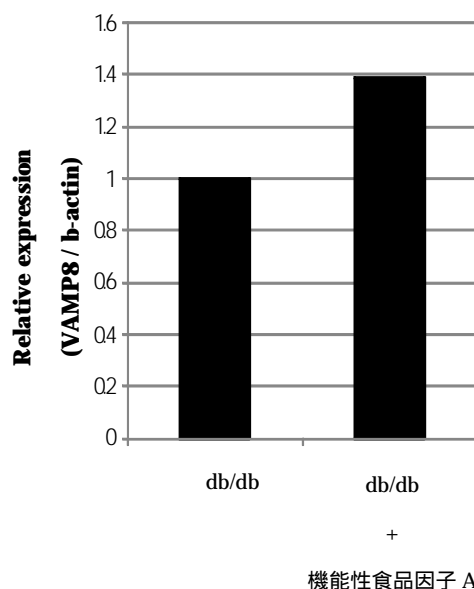


図 3 遺伝子発現に対する機能性食品因子 A の影響

以上のことから、加齢に関連するドライアイに対し、抗酸化作用を介し涙液分泌を改善することが示唆され、ドライアイ発症に寄与され、今後のドライアイ根治治療に貢献できることが考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)
 Kawashima M, Ozawa Y, Shinmura K, Inaba T, Nakamura S, Kawakita T, Watanabe M, Tsubota K.
 Calorie restriction (CR) and CR mimetics for the prevention and treatment of age-related eye disorders. *Exp Gerontol.* Oct;48(10):1096-100. 2013

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 1 件)
 坪田一男、朝日新聞出版、アンチエイジング・バトル 最終決着、2014、272 ページ

〔産業財産権〕
 出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
 ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者
 坪田 一男 (TSUBOTA KAZUO)
 慶應義塾大学・医学部・教授
 研究者番号：40163878

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし