

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893131

研究課題名(和文) 補償光学適用走査レーザー検眼鏡による早期加齢黄斑変性の病態メカニズム解明

研究課題名(英文) Pathogenesis of early age-related macular degeneration using adaptive optics SLO

研究代表者

大音 壮太郎 (SOTARO, OOTO)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：10511850

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：補償光学適用走査型レーザー検眼鏡(AO-SLO)を用いた本研究により、早期加齢黄斑変性において視細胞密度の低下・視細胞配列の異常といった視細胞障害が認められることが示され、特にpseudodrusen症例で顕著であることが明らかとなった。これらの結果は早期加齢黄斑変性の段階で既に視細胞障害が存在し、後期加齢黄斑変性発症のメカニズムに関与していることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy revealed that cone density was decreased and cone arrangement was disrupted in eyes with early age-related macular degeneration, which was more remarkable in eyes with pseudodrusen. These results suggest that photoreceptors are damaged even in early stages of age-related macular degeneration, and photoreceptor damage may be involved in the progression to late age-related macular degeneration.

研究分野：眼科学

キーワード：加齢黄斑変性 補償光学 視細胞

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性の初期段階から滲出型への進行、あるいは地図状萎縮とよばれる晩期段階への進行について、病態を解明するための研究が行われてきた。炎症や酸化障害などいくつかの異なる経路が検討されており、いずれにおいてもドルーゼンの関与が指摘されている。一般的に初期の加齢黄斑変性ではわずかなドルーゼンが認められるが視力低下には至らない。しかしドルーゼンの数と大きさが増して、網膜色素上皮の病的変化などが起こると視力低下に至る。この事象と滲出型の発症あるいは地図状萎縮への進行との関連性は現在に至るまで十分には解明されていない。

2. 研究の目的

加齢黄斑変性症例における、早期加齢黄斑変性症例の頻度・遺伝的特徴の検討を行い、日本人における早期加齢黄斑変性症例の特徴を調べる。また補償光学を適用した走査レーザー検眼鏡 (AO-SLO) を用いて各種ドルーゼンに対して細胞レベルでの詳細な病態解析を行い、視機能との関連を調べ、加齢黄斑変性進行のメカニズムを究明すること。

3. 研究の方法

① 加齢黄斑変性症例における、早期加齢黄斑変性症例の頻度・遺伝的特徴の検討

日本人における早期加齢黄斑変性の頻度・特徴を検討するため、2009年1月から2014年12月までの8年間に京大病院を受診した加齢黄斑変性(早期・後期含む)症例を全例調査した。視力検査、カラー眼底写真、OCT、眼底自発蛍光、フルオレセインおよびインドシアニングリーン蛍光眼底造影を施行し、軟性ドルーゼン、石灰化ドルーゼン、pseudodrusen の評価を行った。早期加齢黄斑変性はドルーゼンを認め AREDS スタディで行われたカテゴリー2,3 に相当するものとし、脈絡膜新生血管、地図状萎縮を認めないものとした。後期加齢黄斑変性は典型加齢黄斑変性、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、地図状萎縮を認めるものとした。ゲノム採血を施行した症例においては、加齢黄斑変性発症に関わる主要な遺伝子多型である ARMS2A69S 多型、CGH I62V 多型、CFH 402H 多型の遺伝子型を調べ、表現型との関連について検討した。

② 健常眼における AO-SLO の撮影

健常眼における黄斑部視細胞の細胞密度、細胞形態に関するデータを蓄積した。早期加齢黄斑変性患者と年齢をマッチさせた30眼の計測・解析をおこなった。一般的眼科検査(視力、眼圧、視野、細隙灯、眼底)のほか眼底写真・スペクトラルドメイン光干渉断層計(SD-OCT)撮影を行い、病理眼を除外した。

③ 早期加齢黄斑変性患者眼における AO-SLO の撮影

早期加齢黄斑変性患者眼における黄斑部視

細胞の細胞密度、細胞形態に関するデータを蓄積した。のべ28名の計測・解析を行った。経時的変化を観察するため、6ヶ月に一度検査を行った。一般的眼科検査(視力、眼圧、視野、細隙灯、眼底)のほか眼底写真・SD-OCT・眼底自発蛍光・眼底視野計(MP-1)検査を施行した。

④ 視細胞の形態と機能の関連に関する検討

AO-SLO で得られた健常眼および早期加齢黄斑変性患者眼における黄斑部視細胞の細胞形態、細胞密度、細胞配列と、軟性ドルーゼン・pseudodrusen との関係性、眼底自発蛍光シグナルとの関連および SD-OCT により得られた黄斑部網膜の3次元立体構造(全網膜厚・外顆粒層厚・視細胞外節厚)との関連を検討した。また眼底視野計(MP-1)により得られる眼底像に重ね合わせた網膜感度マップと視細胞形態・密度との関連を検討した。

⑤ AO-SLO による早期加齢黄斑変性診断プログラムの開発

AO-SLO から得られた正常眼および早期加齢黄斑変性の病理眼データから、早期加齢黄斑変性の治療の効果判定の有効性について検討した。

4. 研究成果

① 加齢黄斑変性症例における、早期加齢黄斑変性症例の頻度・遺伝的特徴の検討

京大病院を受診した加齢黄斑変性症例1007例を研究対象とした。このうち、123例(12%)は早期加齢黄斑変性で、男性68例・女性55例、平均年齢71歳であった。典型加齢黄斑変性が405例(40%)、ポリープ状脈絡膜血管症が353例(35%)、網膜血管腫状増殖が52例(5%)、地図状萎縮(萎縮型加齢黄斑変性)が50例(5%)で、混合型を24例(2%)に認めた。

初診時、石灰化ドルーゼンは55例(6%)73眼に認められた。早期加齢黄斑変性が8眼(7%)、典型加齢黄斑変性が11眼(3%)、ポリープ状脈絡膜血管症が1眼(0.3%)、網膜血管腫状増殖が28眼(54%)、地図状萎縮が20眼(40%)と、網膜血管腫状増殖・地図状萎縮症例で高頻度に認められた。最終受診時、石灰化ドルーゼンは74例(7%)100眼に認められた。

初診時、pseudodrusen は126眼に認められた。早期加齢黄斑変性が20眼(16%)、典型加齢黄斑変性が38眼(9%)、ポリープ状脈絡膜血管症が5眼(1%)、網膜血管腫状増殖が37眼(71%)、地図状萎縮が18眼(36%)と、石灰化ドルーゼンと同様、網膜血管腫状増殖・地図状萎縮症例で高頻度に認められた。

石灰化ドルーゼンの有無で遺伝子多型の違いを検討したところ、石灰化ドルーゼンを認める症例では、ARMS2 A69S 多型の T アレル(リスクアレル)頻度が77.8%であるのに対し、石灰化ドルーゼンを認めない症例では55.2%と、有意な差を認めた($P < 0.001$)。CFH I62V 多型、CFH Y402H 多型では有意な差を認めなかった(それぞれ $P = 0.890, 0.836$)。

pseudodrusen の有無で遺伝子多型の違いを検討したところ、石灰化ドルーゼンを認める症例では、ARMS2 A69S 多型の T アレル (リスクアレル) 頻度が 78.6%であるのに対し、石灰化ドルーゼンを認めない症例では 59.9%と、有意な差を認めた ($P < 0.001$)。CFH I62V 多型、CFH Y402H 多型では有意な差を認めなかった (それぞれ $P = 0.865, 0.845$)。

以上のように、日本人における早期加齢黄斑変性の特徴が明らかとなった。欧米での報告に比べて頻度は少ないものの、石灰化ドルーゼン・pseudodrusen を認める症例が存在し、これらは網膜血管腫状増殖・地図状萎縮と関連していた。更に石灰化ドルーゼン・pseudodrusen とともに ARMS2 A69S 多型のリスクアレルを高頻度に ARMS2 遺伝子が発症に関わっていることが示唆される。この結果は、加齢黄斑変性を早期の段階で予防する治療戦略につながるものである。

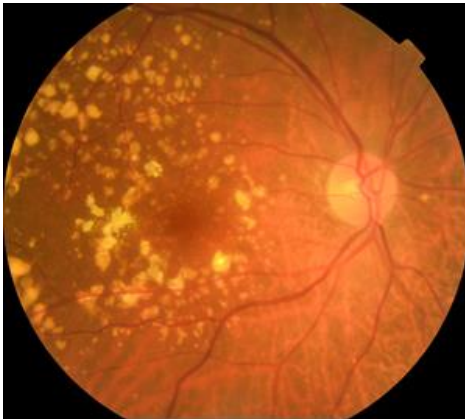


図 石灰化ドルーゼン

① 補償光学適用走査型レーザー検眼鏡を用いた早期加齢黄斑変性の視細胞異常と視機能に関する検討

正常眼では、中心窩から 0.5mm の位置において、視細胞密度は $22,905 \pm 1,596$ cone/mm² であり、Voronoi 図での六角形の割合 (視細胞配列の指標) は $43.4 \pm 3.0\%$ 、nearest neighbor distance (NND) の平均/期待値 (視細胞配列の指標) は 0.72 ± 0.03 であった。

これに対し、早期加齢黄斑変性症例では、視細胞密度は $18,354 \pm 2,013$ cone/mm²、Voronoi 図での六角形の割合は $40.0 \pm 2.1\%$ 、nearest neighbor distance (NND) の平均/期待値 (視細胞配列の指標) は 0.67 ± 0.02 であり、正常眼に比べ、いずれも有意に低下していた。中心窩から 1.0mm の位置においても同様の結果を認めた。

早期加齢黄斑変性症例における視細胞密度は、SD-OCT における視細胞層厚と相関し、ellipsoid zone の状態と関連を認めた。

Pseudodrusen 症例は soft drusen 症例に比べ有意に視細胞密度・視細胞配列の指標が低下していた。更に網膜感度は pseudodrusen 症例で有意に低く、視細胞密度と相関を認めた。

以上のことから、早期加齢黄斑変性において視細胞密度の低下・視細胞配列の異常といった視細胞障害が認められることが示され、特に pseudodrusen 症例で顕著であることが明らかとなった。これらの結果は早期加齢黄斑変性の段階で既に視細胞障害が存在し、後期加齢黄斑変性発症のメカニズムに関与していることを示唆する。視細胞保護をターゲットとした新規治療の開発が望まれる。



図 A0-SLO により描出された pseudodrusen を伴う早期加齢黄斑変性症例の視細胞構造

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)

1. Ooto S, Hangai M, Takayama K, Ueda-Arakawa N, Makiyama Y, Hanebuchi M, Yoshimura N. High-Resolution imaging of photoreceptors in macular microholes. Invest Ophthalmol Vis Sci.55:5932-5943,2014.
2. Miyata M, Ooto S, Ogino K, Gotoh N, Morooka S, Makiyama Y, Hasegawa T, Sugahara M, Hata M, Yamashiro K, Yoshimura N. Evaluation of photoreceptors in bietti crystalline dystrophy with CYP4V2 mutations using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. Am J Ophthalmol.161:196-205.e1,2016.
3. Miyake M, Ooto S, Yamashiro K, Takahashi A, Yoshikawa M, Akagi-Kurashige Y, Ueda-Arakawa N, Oishi A, Nakanishi H, Tamura H, Tsujikawa A, Yoshimura N. Pachychoroid neovascularopathy and age-related macular degeneration. Sci Rep. 5:16204,2015.

[雑誌論文] (計 3 件)

1. 大音壮太郎 : A0:OCT との関係. 第 62 回

- 日本臨床視覚電気生理学会（招待講演）
2014.
2. 大音壮太郎：補償光学と黄斑疾患. 群馬県眼科医会学術講演会（招待講演）2014.
 3. 大音壮太郎：Adaptive Optics SLO. 第119回日本眼科学会総会（シンポジウム）2015.
 4. 大音壮太郎：AO-SLO. 第4回日本視野学会学術集会（シンポジウム）2015.
 5. 大音壮太郎：ドルーゼンと加齢黄斑変性. 第73回埼玉眼科講習会（招待講演）2015.
 6. 大音壮太郎：ドルーゼンと加齢黄斑変性. 第26回宮城県眼科先端医療研究会（招待講演）2015.
- 〔学会発表〕（計 6件）

〔図書〕（計 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ganka/html/kenkyu/kenkyu/imaging.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大音 壮太郎 (OOTO Sotaro)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号：10511850

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：