

長寿医療研究開発費 2022年度 総括研究報告

高齢者の感覚器機能/加齢性疾患の身体機能に与える影響および  
新規予防・治療法の開発に関する研究（22-25）

主任研究者 稲富 勉 国立長寿医療研究センター 感覚器センター長

研究要旨

感覚器障害は高齢者のQOLを著しく低下させ中枢性疾患や運動機能とも密接に関連する。感覚器機能は視覚や聴覚に加え、味覚、嗅覚、平衡感覚など総合的感覚器機能としてとらえることが重要である。高齢者の感覚器障害は単一感覚障害にとどまらず、フレイル、認知症、サルコペニアの発症や進行に強く関連し健康寿命や社会福祉面への影響も大きい。本研究では国立長寿医療研究センター感覚器センターを中心に高齢化社会での感覚器障害と認知症や運動機能の関連性を探求し、他施設共同研究として高齢者視覚障害の克服をめざした研究を実施した。特に有病率および高齢者失明率の高い緑内障、加齢性黄斑変性症、網膜色素変性症に着目し、先進的医療の開発としては病態解明に基づく遺伝子治療および先制医療、難治性疾患に対する新規薬剤開発、外科的治療としての再生医療を目指し、さらにAIやゲノム解析を用いた早期発見・予防のための先制医療の開発を最終目標とした。

主任研究者

稲富 勉 国立長寿医療研究センター 感覚器センター長

分担研究者

鈴木 宏和 国立長寿医療研究センター 耳鼻咽喉部 医長

外園 千恵 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 教授

田代 啓 京都府立医科大学 ゲノム医科学 教授

上野 盛夫 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 講師

木下 茂 京都府立医科大学 未来医療学 教授

寺崎 浩子 名古屋大学 未来社会創造機構 特任教授

古泉 英貴 琉球大学 眼科学 教授

西口 康二 名古屋大学眼科 教授

奥村 直毅 同志社大学 生命医科学部医工学科 教授

尾花 明 聖隷浜松病院 眼科部長

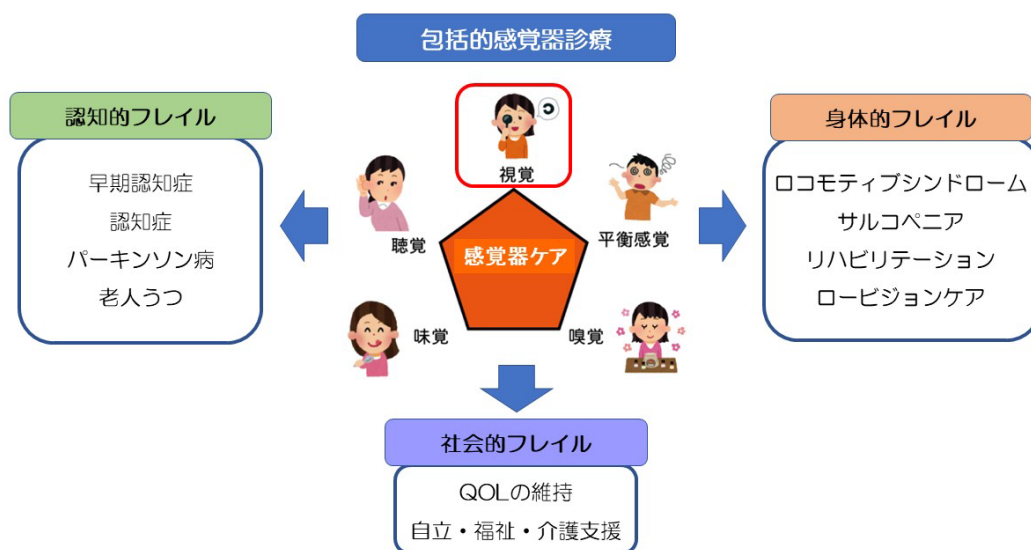
朝岡 亮 聖隷浜松病院 緑内障眼科部長

## 研究要旨

### 課題 1：① 高齢者感覚器障害に対する包括的ケアの臨床的意義と健康長寿への還元効果に関する研究

感覚器センターでは2019年度より、眼科・耳鼻科領域での感覚器機能である視覚・聴覚・嗅覚・味覚・平衡感覚の5感を包括的にとらえた感覚器外来診療と研究を開始している。高齢者医療における包括的感覚器診療は日本においても未実施の概念であり、高齢者医療への意義や効果について研究を計画する。本研究では高齢者における感覚器機能（視覚・聴覚・嗅覚・味覚・平衡感覚）を包括的に検査・解析を行い、疾患や障害との関連性や社会生活への影響を解析する。3年間の感覚器センター患者とコホート研究のデータを解析し追跡調査を実施する。同時に施設内横断的研究として感覚器機能障害と運動機能障害や認知症との関連性を解析し、さらには重複障害による影響を検討する。今後の高齢者社会に向けた包括的な感覚器診療の臨床的意義について社会に提言できることを最終目標として研究を計画する。（国立長寿医療研究センター感覚器センター）

### 高齢社会での眼科診療と包括的高齢者ケア



### 課題 2：② 高齢者の加齢性疾患の病態解明と新規予防・治療法の開発に関する研究

本研究は高齢者感覚器障害、特に視覚障害に関してアンメットニーズの高い分野や疾患における病態の解明と新規治療や先制医療の開発を国立長寿医療感覚器センターと外部専門研究者と共同して行う。Project①として包括的感覚器ケアの提言と効果の検証、Project②として高齢者視覚障害の病態解明と克服、Project③として新しい視覚関連の再生医療の開発応用、Project④として高齢者社会に直結した支援法やリハビリテーションを展開していく。

## 高齢者社会に向けた感覚器の新規治療と先制医療の実現

### Project ①

#### 包括的感覚器ケアの提言と効果検証

1. 高齢者感覚器障害の現状把握
2. フレイル予防への応用
3. 認知症進行との関連性
4. 運動感覚器障害の検証

### Project ②

#### 高齢者視覚障害疾患の克服

1. 緑内障先制医療（ゲノム・AI）
2. 高齢者視神経萎縮障害
3. 加齢性黄斑変性症の病態解明と新規治療
4. 網膜疾患への遺伝子治療
5. 加齢性角膜疾患の病態解明と薬物治療

### Project ④

#### 高齢者社会支援に向けた感覚器診療

1. 感覚器リハビリテーション
2. ロービジョンケア
3. 在宅診療体制と生活支援

### Project ③

#### 高齢者視覚再生医療

1. 培養粘膜上皮シート移植
2. 培養角膜内皮細胞注入療法

### 課題 2-1：高齢者における視覚障害と治療実態調査。

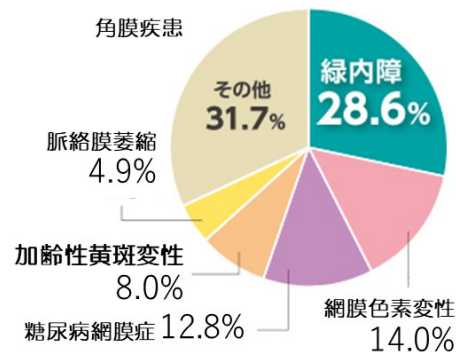
高齢者診療における視覚関連疾患の実態調査を行い、フレイルや認知機能障害との関係を探る。視覚機能の障害の運動機能障害に与える関連性を検討し、在宅生活に向けた視覚を考慮したリハビリテーションの提言や超高齢者社会支援への還元を目指す。

- ① 国立長寿医療研究センター感覚器センターにおける感覚器外来受診者の3年間の視覚・聴覚・味覚・嗅覚・平衡感覚についての解析を行い、高齢者の感覚器障害の特徴と医療介入の現状について解析した。
- ② 早期認知症（MCI）の進行予防を目的とした介入試験の対象者の視覚機能状態や眼疾患の有病について解析し視機能評価（VFQ-25）との相関や認知症性を検討した。
- ③ 国立長寿医療研究センターもの忘れ外来初診患者における視覚機能に関するアンケート調査を行い、疾患の有病率、視機能状態、白内障手術適応患者など認知症患者における視覚障害の現状調査を実施した。

### 課題 2-2：高齢者視覚障害疾患の病態解明と新規治療法の開発

高齢者視機能障害の重度高齢者視覚障害の主原因である①緑内障および視神経障害、②加齢黄斑変性、③網膜色素変性症、④加齢性角膜疾患、⑤中枢性視機能障害を対象とし、病態解明と標準的治療および新規治療法の開発を行った。

## 高齢者視覚障害疾患



### 2-2-1: 緑内障に対するゲノム診断とAIによる先制医療の確立

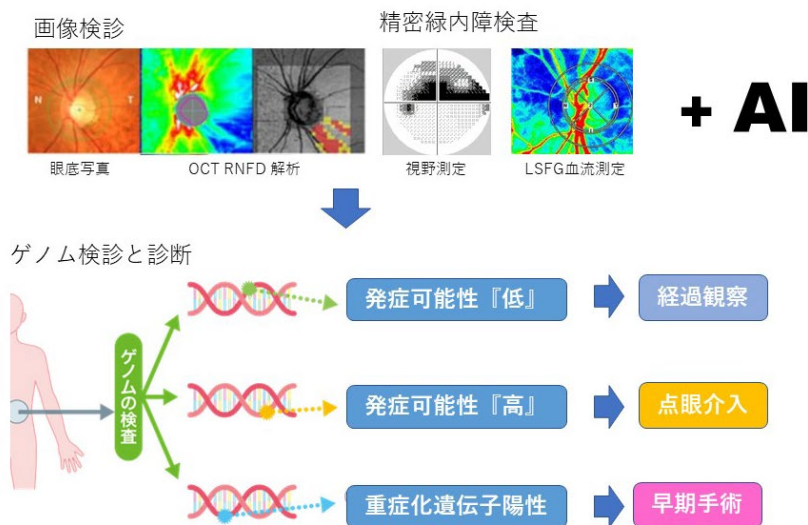
緑内障は高齢者視覚障害原因の28.6%を占め、先制医療戦略や早期発見を目的とした診断法、さらには在宅医療を含めた新時代の緑内障管理法の確立が課題である。遺伝子情報を基にした診断および予後予測とAIを用いた診断および緑内障ケアの確立を2本柱で進める。

#### ①先制医療戦略としての緑内障ゲノム診断法の確立

緑内障関連遺伝子の解明に続き、遺伝子情報をもとにした先制医療や予後予測は新しい治療の考え方として期待されている。今までの臨床データに対応した遺伝子解析より判別率の高いバリエーションによるゲノムチップを作成し、信頼性度の高い緑内障ゲノム検診法を確立する。(京都府立医大ゲノム医科学、田代、上野)

#### ②AIを用いた緑内障早期発見および高齢者緑内障ケアの新規管理方法の確立

緑内障の早期発見および診断向上には光断層撮影により得られる視神経および網膜神経線維解析にAIの応用が期待される。光干渉断層計撮影結果から深層学習を用いて中心10度視野感度を推測する予測精度の高いアルゴリズムの開発を行う。緑内障視野の特徴を予め大量の視野データで抽出しておき、これを利用して正則化を付加することでアルゴリズムをカスタマイズし、臨床応用に耐える予測精度を目指す。(聖隷浜松病院眼科、朝岡)



## 2-2-2:加齢黄斑変性 (AMD) の病態解明と新規予防と治療法の開発

### ① AMDの病態解明と高齢者に対するAMD標準化治療の確立

加齢黄斑変性の病態には網膜下組織の線維化と網膜色素上皮細胞の老化が強く関与している。線維性増殖に関与するCaveolin-1とAMDの関連性、 $\omega$ -3脂肪酸による抗酸化ストレスとの関連性について研究する。抗新生血管療法の高齢者に及ぼす治療効果を検討し、高齢者に対するAMD標準化治療の確立を目標とする。(名古屋大学 未来社会創造機構 寺崎)

### ② AMDの地域性の疫学解析と脈絡膜肥厚 (パキコロイド) の病態解析

AMDは多因子疾患であるため発症に地域性が深く関与している。病態やリスクの地域性を調査し、脈絡膜肥厚 (パキコロイド) やアミロイド関連蛋白とのAMD発症への関連性について検討する。(琉球大学 古泉)

### ③ カロテノイド摂取による網膜酸化ストレス変性からの予防法の提言

AMD発症には遺伝要因と複数の環境要因が関与する。環境要因のなかで大きな影響を持つのが光による酸化ストレスである。網膜はカロテノイドからなる黄斑色素を有し、酸化ストレスによる視細胞障害を防いでいる。加齢黄斑変性患者と健常高齢者における黄斑色素の比較検討し、黄斑色素を増やすための栄養管理や生活改善策を提言する。(聖隷浜松病院眼科 尾花)

### ④ 網膜色素変性に対するゲノム編集による遺伝子診断と治療開発

網膜色素変性 (RP) 患者の不死化リンパ球をゲノム編集技術を用いて特定のRP病因遺伝子

のプロモーターを非メチル化し、同遺伝子の強制発現細胞株を樹立する。ゲノム情報と照合することにより、遺伝子診断や治療開発への応用を目指し、さらに他の網膜遺伝性疾患の病態解明や治療開発へ応用が期待される。(名古屋大学眼科 西口)

### **2-2-3:加齢性角膜内皮疾患の病態解明と新規薬物治療開発**

#### **① 偽落屑角膜内皮症における角膜内皮減少の解明と移植治療効果の検討**

角膜内皮細胞は分裂せずに加齢により年間0.4%減少する。さまざまな原因により減少加速が生じ、水疱性角膜症に至ることで高度の視機能障害をきたす。現在は角膜移植が唯一の治療法として確立されているが、移植後の角膜内皮細胞も疾患環境においては長期の生存が得られない。偽落屑症候群もLOXL1遺伝子多形から弾性繊維異常を発症し角膜内皮細胞障害や緑内障と密接に関連する。高齢者有病率は高いのに反し、病態や遺伝子異常は十分に解明されていない。本研究では偽落屑角膜内皮症の病態解明と治療予後について検討する。(長寿医療研究センター眼科 稲富)

#### **② フックス角膜ジストロフィの病態解明と新規治療薬の開発**

角膜内皮ジストロフィは加齢性変化に酸化ストレスなどの病的進行が相乗された状態で進行する病態が多い。フックス角膜内皮ジストロフィはTCF4遺伝子のトリプレット異常により発症することが多く、ERストレスや酸化ストレスなど加齢性変化の過剰的变化が加わり緩徐に進行する。本研究では病態解明と同時に、角膜内皮細胞死抑制に関する作用機序について研究し、Rock阻害剤やmTOR阻害剤などの新規薬剤効果をスクリーニングし予防治療を確立する。(同志社大学生命医科学部 奥村)

### **2-2-4:高齢者再生医療の臨床応用と有効性の検討**

高齢者角膜疾患を対象とした再生医療を診療として実現し、臨床研究拠点として実施を目標とする。今までの再生医療の医師主導臨床治験と角膜移植・羊膜移植の臨床実績を基に新規治療として実施し、臨床研究を行う。

#### **① 培養口腔粘膜上皮移植COMETの臨床応用と有効性の検討。**

高齢者の角膜幹細胞疲弊症や瘢痕性角結膜疾患を対象とした眼表面再建を培養角膜上皮移植術(ネピック(JTEC社))と培養口腔粘膜上皮移植(オキュラル(JTEC社))(サクラシー(ひろさきLI社))を用いて行う。

#### **② 培養角膜内皮細胞注入療法の臨床応用と拠点化構築**

水疱性角膜症に対する新規再生医療として培養角膜内皮細胞注入療法を計画的に準備実施する。角膜内皮移植の実施および対象疾患の病態解明を行い、承認後の培養角膜内皮細胞

注入療法の臨床応用とアジア拠点化を目指す。(国立長寿医療研究センター眼科 稲富・京都府立医大未来医療学 木下)

本研究課題においては高齢者社会においてより表面化してくる課題について包括的かつ多面的な研究を積み重ねることで長寿医療研究センターとしての役割を果たし、国民の健康長寿に直接貢献出来る様々な結論を発信していくことが期待できる。

#### A. 研究目的

加齢や疾病による感覚器障害は高齢者のQOLを著しく低下させ中枢性疾患や運動機能とも密接に関連する。感覚器機能は視覚や聴覚に加え、味覚、嗅覚、平衡感覚など総合的感覚器機能としてとらえることが重要であり、感覚器センターで実施している包括的感覚器診療や研究の意義が大きく新しい概念としての必要性が高い。同時に感覚器障害は健康長寿や社会福祉面への影響も大きく研究成果は高齢化社会へのニーズが高い。本研究では国立長寿医療研究センターで横断的に高齢化社会での感覚器障害の実態と影響を把握し、他施設共同研究として高齢者視覚障害の克服を目標とした、先進的医療の開発と早期発見・予防としての先制医療の開発を目標とし感覚器センター機能と外部専門施設との共同研究を行う。

#### B. 研究方法

##### **課題1：高齢者感覚器障害に対する包括的ケアの臨床的意義と健康長寿への還元効果に関する研究**

感覚器外来における高齢者の包括的感覚器機能障害の現状を調査し、障害程度や疾患治療について解析を行う。視覚、聴覚、味覚、嗅覚、平衡感覚などの感覚機能全体での連鎖性や独立性の特徴について解析する。単一障害や重複障害とロコモ・フレイル、運動機能、認知症との関連性を調査し、健康長寿への影響を解析する。もの忘れ外来初診者における視機能状態をアンケート調査により調査し、認知症患者における感覚器障害の特徴を解析する。早期認知症（MCI）介入試験参加者の視覚障害を調査し、認知症やフレイル因子との相関を検討する。

##### **課題2：高齢者の加齢性疾患の病態解明と新規予防・治療法の開発に関する研究**

高齢者視覚障害の上位疾患に焦点し、緑内障、加齢性黄斑変性症、網膜色素変性症、高齢者角膜疾患の病態解明と新規治療法を開発する。特に遺伝子情報に基づく先制医療や予後予測、AI機能を応用した検査アルゴリズムの開発や診療への応用、新規薬剤開発と同時に角膜分野では難治性眼表面疾患や水疱性角膜症に対する再生医療を実施していく。

(倫理面への配慮)

本研究のうちヒト対象研究では、実施にあたって各施設の倫理委員会、IRB等の承諾を受けるうえで、倫理面、安全面へ配慮し、倫理や法令を遵守し研究を行う。本研究については、文書により十分な説明を行った上で、解析による個人情報を守秘することを明らかにし、研究への参加について被験者から文書により同意を得る。文書の内容、本疾患や治療等について、被験者が質問できる機会を設け、質問には十分に答える。同意書に署名した後でも本研究への参加を拒否することができることを明確にする。本研究への参加は被験者の自由意思により決定されるものであり不参加による不利益がないことを説明する。被験者本人にインフォームド・コンセントを与える能力がない場合は、代諾者の同意を得ることとする。ゲノム配列情報を扱う研究では、ヘルシンキ宣言の精神と人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従い、各施設の倫理委員会、IRB等の承認を得たうえで、専用暗号化コンピュータによる検体の暗号化や、実験者とは第三者的立場の個人情報管理者による管理、連結可能匿名化など個人情報の漏洩防止に細心の注意を払う。情報の開示、検体の破棄等についても、提供者の利益を損わぬよう上記倫理指針に従い、適正、厳格に対処する。

実験動物を用いる研究では、必要最小限の実験量にとどめ、十分な疼痛コントロールを行い、侵襲を必要最小限に留めるなど、実験動物に不必要な苦痛を与えぬよう留意する。

## C. 研究結果

### **課題 1：① 高齢者感覚器障害に対する包括的ケアの臨床的意義と健康長寿への還元効果に関する研究**

#### **課題 2-1：高齢者における視覚障害と治療実態調査**

##### **1. 感覚器外来受診者における感覚器障害調査**

高齢者の健康寿命には感覚器障害が大きく影響するため包括的に感覚器評価を行い治療介入することが求められる。国立長寿医療研究センター感覚器センターでの感覚器外来対象者 68 名の感覚器障害を調査した。視覚障害は認知症患者含めて治療介入されており、視力不良眼は少なく良眼では正常視力が 73% を占め良好な視機能維持がされていた。白内障治療介入率が高く、難聴や嗅覚異常とは異なる障害現状が把握された。聴力障害では補聴器装用が望ましい中程度異常の難聴を 30% に認め、MMSE の低下と健側聴力低下に相関を認めた。視覚障害に比較し、耳鼻科領域の障害は発症率が高いうえに潜在的に治療介入されていない現状が把握された。さらにフレイルや運動機能障害との関連性を検討していく課題が明確となった。

##### **2. 認知症患者における視覚問診スクリーニング調査結果**

認知症 506 人のアンケートでは白内障手術歴が 36% と高率に白内障治療が一般診療で行われていた。これは他の感覚器障害と大きく異なる点であり眼科一般診療の普及が影響し



ている。緑内障やAMDの有病率はそれぞれ11%と3%であり32%は眼科通院治療が継続されていた。

眼科診療歴がない視力障害の訴えは21.7%、さらに白内障手術介入されていない手術対象候補が認知症外来患者に存在した。

一般高齢者と異なり、視覚障害への訴えが不十分になったり、治療介入の困難なことが予想される認知症患者では能動的にこのような視覚障害状態を把握しておくことが重要であり、さらには視機能回復による認知症進行予防および社会的フレイル予防に役立つと考えられた。

## 認知症患者 視覚問診スクリーニング 結果 (506人)

問	Q1		Q2		Q3		Q4		Q5		Q6	
	目が見えづらいか		視力に関する症状あり		白内障手術歴		緑内障診断		加齢黄斑変性診断		眼科通院中	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
合計(件)	197	309	61	445	180	326	56	450	16	490	160	346
割合	39%	61%	12%	88%	36%	64%	11%	89%	3%	97%	32%	68%

認知症予防を目指したランダム化比較研究 (J-MINT研究) に参加した。

軽度認知機能障害MCI 270人の眼疾患の非有病率は143人(53%)で、白内障手術既往が99人(36.6%)、平均矯正小数視力は $0.93 \pm 0.84$ であった。VFQ25の平均総点数は $81.62 \pm 10.76$ 点、全体の見え方は良い群167人(61.9%)と良くない群103人(38.1%)に分類された。矯正視力、VFQ-25とも認知機能(MMSE)とは相関を認めなかった。フレイル関連因子は矯正視力とは相関を認めなかったがVFQ-25の全体の見え方は身体機能(転倒スコア(-1.77)と frailty index(-0.03))、栄養状態会的フレイル因子と有意な相関を認めた。

### 課題 2 : ② 高齢者の加齢性疾患の病態解明と新規予防・治療法の開発に関する研究

#### 2-2-1: 緑内障に対するゲノム診断とAIによる先制医療の確立

緑内障の主要な病型に関連するゲノム配列の違い(バリエント)に基づき発症リスクを予測するゲノム検診法の確立のため継続的な緑内障患者のサブタイプおよび進行ハイリスクのゲノム遺伝子を探索している。

特に緑内障の主要な病型である広義原発開放隅角緑内障(広義 primary open-angle glaucoma, POAG)や落屑症候群(exfoliation syndrome, XFS)から発症する落屑緑内障(exfoliation glaucoma, XFG)、閉塞隅角緑内障(primary angle-closure glaucoma, PACG)に関連するゲノム配列の違い(バリエント)に基づき発症リスクを予測するゲノム検診法の確立のため継続的な緑内障患者のサブタイプおよび進行ハイリスクのゲノム遺伝子の収集と解析を継続している。ASAチップによるゲノムワイド関連解析および次世代シーケンサを用いたエキソーム解析により検診用候補バリエントとしての有用性の高い候補遺伝子

の選定を行いチップ搭載のための特許取得を行った。臨床応用の実現化に向けさらに病態および重症度に関連するゲノム候補遺伝子の解析を実施している。(田代)

また緑内障患者における前房水組成の解析を行い、緑内障手術による房水還流の変化やサイトカインプロファイルの変化による角膜内皮細胞に与える影響を解析した。また緑内障患者における水疱性角膜症は難治性であり角膜内皮移植後の眼圧管理や適切な手術方法の開発を行っている。また難治性角膜内皮障害疾患への新規培養角膜内皮細胞注入療法における有効性の検討と眼圧上昇などの緑内障合併症への安全性の検証を行った。(上野)

緑内障診断に対する AI の応用に関しては、深層学習にパターン正則化やテンソル回帰を応用することで、中心 10 度視野感度推定を行うモデルを構築し、予測精度を改善する方法を開発した。これに加えて、30 度視野測定結果を並行活用したり、視野時系列進行予測をマルチタスク学習として行うモデルへ改変し、更なる予測精度改善を得た。

また、眼圧は緑内障の発症進行の主要因であるが、以前に眼底写真に深層学習を応用し、眼圧を推測するモデルの構築を行った。眼圧と加齢性変化の影響を解析するために 8 年間経過の追えた正常例約 2 万眼で眼圧の経時変化を包括的に追加解析、有意に低下傾向があることが分かった(朝岡)。

## 2-2-2:加齢黄斑変性 (AMD) の病態解明と新規予防と治療法の開発

加齢黄斑変性 (AMD) の発症には食生活、喫煙、紫外線暴露といった環境因子の他に遺伝因子も大きな影響をもつことがわかっており、多因子疾患と考えられている。光干渉断層計により脈絡膜新生血管 (CNV) pachychoroid neovascularopathy (PNV) が AMD 発症の病態の一つとして観察される。日本における滲出型 AMD、特に PNV の臨床的、遺伝的、環境的因子について hospital-based で調査を実施している。BMI  $\geq$  30、高血圧、紫外線暴露、喫煙などが環境リスクファクターであることが分かった。病態分類 (典型 AMD、PCV、RAP) と相関する遺伝子検索とサンプル収集を継続して実施している。また現在の抗 VEGF 療法による有効性の検討と安全性についての臨床情報を収集検討できた。線維性増殖に関与する Caveolin-1 と AMD の関連性について知見が得られた。また予防医学的に抗酸化作用であるカルチノイドに注目し、光学的皮膚カロテノイド測定装置 (ベジメータ) を使用して、AMD 患者と AMD 非罹患者の皮膚カロテノイド密度を測定し、AMD に罹患しないための皮膚カロテノイド密度を比較検討した。

加齢黄斑変性は、新生血管が発生する滲出型と網脈絡膜が萎縮する萎縮型加齢黄斑変性がある。滲出性加齢黄斑変性の発症機序の解明と治療・予防方法の開発を目指す。マウスモデルにおける脈絡膜新生血管治療後にみられる網膜下線維増殖において、Caveolin-1 が線維化抑制に働く代償に、網膜色素上皮細胞の細胞老化を促進することを確認した。また臨床治療としては OCT による加齢性黄斑変性の病態解析と新規の硝子体注射で使用される抗 VEGF 薬 ルセンティス (ラニビズマブ)、アイリア (アフリベルセプト)、ベオビュ (ブロールシズマブ)、バビースモ (ファリシマブ) の有効性と合併症について比較検討を行っ

ている。

AMD は多因子疾患で、発症には遺伝的要因に加えて様々な環境要因が関与し、環境要因の中で大きなウエイトを占めるのが光による酸化ストレスである。しかし、網膜には抗酸化酵素やビタミンと共に、ルテイン(L)・ゼアキサンチン(Z)というカロテノイドがあり酸化ストレスに対して抑制的に働く。特に、L・Z は身体の他の組織よりも高密度に網膜に存在する。人は体内でカロテノイドを産生できず、食事から摂取しなければならない。カロテノイド摂取量自体も簡単かつ正確に調べることは難しい。本研究では、光学的皮膚カロテノイド測定装置（ベジメータ）を使用して、AMD 患者と AMD 非罹患者の皮膚カロテノイド密度を測定し、AMD に罹患しないための皮膚カロテノイド密度を導き出したい。ベジメータは短時間で非侵襲的に体内のカロテノイド密度を測定でき食生活改善の目標になる。多くの人が自身の皮膚カロテノイド値を知り、目標に向かって自身の生活習慣を改善すれば、AMD 患者数が抑制できると考える。現時点では、AMD 患者 325 人、他の網膜疾患患者 97 人、網膜疾患を有さない高齢者 15 名の皮膚カロテノイド値を測定した。予備的解析では、AMD と非 AMD で有意差はなかったが、L・Z 含有サプリメント摂取者を除外すると、AMD 患者は他より有意に低値で、また、AMD 患者内でもサプリメント摂取者は非摂取者より有意に高値であった。今後は非 AMD 症例を増やすとともに、AMD の詳しい病態と皮膚カロテノイド値の関係を解析する予定である。

もう一つの網膜疾患である網膜色素変性症に対しては変異置換型のゲノム編集遺伝子治療の臨床応用を最終目的とし、治療ベクターの確定と疾患モデル構築を行っている。不死化リンパ球に対してゲノム編集を行い、網膜特異的遺伝子の mRNA を安定して発現する細胞株の樹立を試みた。

### **2-2-3:加齢性角膜内皮疾患の病態解明と新規薬物治療開発**

角膜内皮ジストロフィは遺伝的背景に加齢性変化が加わり高齢者の視力障害の大きな原因の一つであり、増加が予想される。その中でも日本においてはフックス角膜内皮ジストロフィ (FECD: Fuchs endothelial corneal dystrophy) 偽落屑症候群などが高齢者の視力障害の大きな原因の一つであり、増加が予想される。疾患のメカニズム解明および、予防治療や早期段階での治療介入法の開発を行う。FECD患者の角膜内皮細胞を不死化培養し疾患モデル細胞を作成した。さらに、FECD患者角膜内皮の解析によりTGF- $\beta$ およびTGF- $\beta$ 受容体の発現が患者角膜内皮において亢進しており、病態に深く関連することを報告した。mTOR阻害剤の細胞死抑制効果をFECD疾患モデル細胞において検討し、特にrapamycinはTGF- $\beta$ 刺激によるカスパーゼ3/7活性率を45.1 $\pm$ 11.6%と有意に抑制し(p<0.01)、アポトーシス関連タンパク質の活性化を抑制した。さらに病態に関連するFDA承認薬ライブラリーのスクリーニングを行い角膜内皮ジストロフィの薬物療法の可能性を探索している。

(奥村) 今後は水疱性角膜症の予防観点と外科的治療として培養角膜内皮細胞注入療法(上野・木下)との両面からの治療が期待される。

#### **2-2-4: 高齢者再生医療の臨床応用と有効性の検討**

難治性角膜疾患を対象とした角膜移植および眼表面再建術の拠点化と先端医療の提供をめざした患者リクルートを行い、高齢者の角膜移植および眼類天疱瘡に代表される難治性角結膜疾患の治療体制を構築した。また眼表面再建術には再生医療等製品として提供される培養口腔粘膜上皮移植（オキュラル(JTEC社)）を臨床治療として実施した。以前より京都府立医科大学との共同研究として医師主導臨床治験を行った培養口腔粘膜上皮移植（COMET）および培養角膜内皮細胞注入療法の観察研究を継続し両治療法の長期的な有効性と安全性について情報収集でき、一部論文化して報告している。今後のPMDAでの承認により高齢者疾患の眼科再生医療拠点としてさらに体制を整備していく予定である。（稲富・外園）

培養口腔粘膜上皮移植術（COMET）は難治性眼表面疾患の眼表面再建に用いられ、難治性の眼表面疾患の治療に有効性が示されている。羊膜上に培養する本術式は眼表面再建として角膜再建および結膜再建の2つの目的を持つ。難治性眼表面疾患に対する羊膜上培養口腔粘膜上皮移植の多施設共同単群第三相試験を終了し、術後効果と安全性に関しての観察研究を継続実施した。ひろさき LI による再生医療等製品サクラシーの販売供給に対して保険収載に合わせた国立長寿医療研究センター眼科との多施設観察研究の計画準備を遂行し、令和4年度よりの臨床応用をめざせる状態となった。また癩痕性角結膜上皮症であるスティーブンスジョンソン症候群への有効性と輪部支持型コンタクトレンズの安全性について解析し論文化と American Academy Ophthalmology 学会での共同発表を行った。現在京都府立医科大学と国立長寿医療研究センターとのサクラシー承認後の多施設臨床研究のための患者リクルートを開始し、スティーブンスジョンソン症候群と高齢者の眼類天疱瘡への培養口腔粘膜上皮移植（サクラシー）の有効性を検討していく。

角膜内皮細胞機能不全である水疱性角膜症に対する新規治療法である培養角膜内皮細胞注入療法の臨床治験後の観察研究を継続し、長期効果と安全性の検証を実施した。初期の11例の長期効果や内皮細胞密度変化を解析し論文化し、さらに成熟細胞比率を上げる培養方法の確立と高比率での生着細胞密度と臨床効果を解析し、製品化に向けた最適化プロトコルの設定および再生医療等製品承認にむけたPMDAとの討議を継続している。また角膜内皮細胞機能不全の病態を解析し miRNA の内皮細胞への影響や代謝系の変化などを検討し、今後予想される角膜内皮細胞機能不全の原因探求と再生医療の応用を継続研究し成果を上げている。

#### **D. 考察と結論**

本年度の研究により高齢化社会に向けた包括的な感覚器診療の意義や感覚器障害のエビデンスを明確にできた。感覚器外来および早期認知障害者を含む認知症患者においては比較的視機能に関しては白内障手術の一般普及により適切な視機能維持ができていたことが

分かる。ただし視覚機能へのVFQ25アンケートデータにみるように自覚的視機能不良は認知症やフレイル評価と相関傾向をしめしており、心理的影響や精神状態との連動性が要因と推測され今後のケアの方法に活かしていく課題点である。また緑内障や加齢性黄斑症は直接的な認知症やフレイルとは関与していないと推測されるが、高齢者のQOLには強く影響している可能性が高く、その側面から本研究の重点としている緑内障、加齢性黄斑変性症、網膜色素変性症、眼類天疱瘡、水疱性角膜症などの難治性眼疾患の克服の期待度が高い。本研究では各分野の専門研究者と新規治療法や先制医療の確立に向けて有用性の高い結果が生まれている。また再生医療として期待される培養上皮移植や培養角膜内皮細胞注入療法は本研究期間内に臨床的効果に言及できる段階にまで進歩できた。総合的に国立長寿医療研究センター感覚器センターでの高齢者や認知症患者を対象とした研究結果と各研究がリンクすることで最終目標である健康寿命の延伸に向けた感覚器ケアと疾患克服に還元できる。また感覚器障害は高齢者の幸福度や認知症・運動機能などとも密接に関連するため、単に疾患治療のみでなく、広く今後の医療政策や社会福祉への指針となる情報提供のエビデンスとできる観点からも意義が高い。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

原著論文

1. Aziza Y, Itoi M, Ueta M, Inatomi T, Kinoshita S, Sotozono C. Limbal-Rigid Contact Lens Wear for the Treatment of Ocular Surface Disorders: A Review. Eye Contact Lens. 1;48(8):313-317. 2022.
2. 稲富勉. 高齢化社会において眼科診療の果たす役割. 日本の眼科 93(3),12-19.2022.
3. 稲富勉. 感覚器とフレイル. 医学のあゆみ 282(6),586-592,2022.
4. 馬嶋一如、神野安季子、白川雄一、福澤憲司、瓶井資弘、稲富勉 両眼性人工虹彩挿入後に水疱性角膜症を発症した1症例. 臨床眼科 76(5), 617-621, 2022.
5. 白川雄一、福澤憲司、長谷川正規、米田亜希子、上田幸典、稲富勉. 眼球摘出を併用した腫瘍切除術が適切であった結膜由来眼表面腫瘍の2症例. 臨床眼科 76(5), 627-633, 2022.

##### 2. 学会発表

1. 稲富勉, 木下茂, 渡辺真子, 奥拓明, 脇舛耕一. 角膜内皮疾患と角膜内皮移植術. 第45回日本眼科手術学会. 2022.1.28
2. 島崎潤, 稲富勉, 小林顕, 花田一臣, 眼表面疾患の治療戦略, 第45回日本眼科手術学会.

2022.1.28

3. 稲富勉. 小児角膜疾患に対する手術加療 (シンポジウム). 第 45 回日本眼科手術学会学術総会. 2022.1.29. 東京
4. 稲富勉. 結膜弛緩症 (副会長企画). 第 45 回日本眼科手術学会学術総会. 2022.1.29. 東京
5. 稲富勉, DSAEK と DMEK 角膜内皮移植の最新事情, 角膜カンファレンス 2022. 2022.2.11. 金沢
6. 稲富勉, 眼表面粘膜機能とドライアイ, 角膜カンファレンス 2022. 2022.2.11. 金沢
7. 稲富勉, 見逃したくない角結膜疾患と新しい治療, 愛知県眼科医会 第 4 回学術研修会. 2022.2.26, Web 配信
8. Inatomi T. Evolution and limitations of ocular surface reconstruction by cultured epithelial transplantation. Regenerative medicine in ophthalmology (The joint meeting of Chulalongkorn Univ. and KPUM. 2022.6.10, Web.
9. Inatomi T. Basic DSAEK techniques with the Busin glide. The 8<sup>TH</sup> Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. 23 November 2022. Bangkok, Thailand
10. Inatomi T. Surgical treatment of cicatricial pemphigoid. The 8<sup>TH</sup> Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. 24 November 2022. Bangkok, Thailand
11. Inatomi T. Ocular surface reconstruction using cultivated epithelial transplantation, CLET and COMET. The 8<sup>TH</sup> Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. 23 November 2022. Bangkok, Thailand
12. Inatomi T. Indications and effects of DSAEK and DMEK selection. The 8<sup>TH</sup> Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. 25 November 2022. Bangkok, Thailand
13. 稲富勉. 角膜疾患の見方と新しい治療. 第 3 回 Aichi Ophthalmic Academy Seminar. 2022.10.27. 名古屋
14. 西田幸二, 佐々木香る, 稲富勉, 原祐子, 天野史郎, 相馬剛至. 角結膜クリニック症例検討会. 第 76 回日本臨床眼科学会. 2022.10.15. 東京
15. 小林顕, 天野史郎, 稲富勉, 大家義則, 林孝彦, 門田遊, 山口剛史. 角膜内皮移植術 (DSAEK/DMEK) 基本と応用. 第 76 回日本臨床眼科学会. 2022.10.16. 東京
16. 稲富勉. DMEK. 第 46 回日本眼科手術学会. 2023.1.27. 東京.
17. 稲富勉, 木下茂, 脇舛耕一, 渡辺真子, 北野ひかる. 角膜内皮疾患と角膜内皮移植術. 第 46 回日本眼科手術学会. 2023.1.27. 東京.
18. 島崎潤, 稲富勉, 小林顕, 花田一臣. 眼表面疾患の治療戦略. 第 46 回日本眼科手術学会. 2023.1.29. 東京.
19. 外園千恵, 上田真由美, 糸井素啓, 稲富勉, 佐竹良之, 島崎 潤, 内野裕一, 許斐健二, 坂林智美, 手良向聡. SJS/TEN 眼後遺症に対する輪部支持型コンタクトレンズの製造販売後調査. 第 76 回日本臨床眼科学会. 2022.10.13. 東京

20. 福岡秀記, 北澤耕司, 細谷友雅, 稲富勉, 五味文, 横井則彦, 木下茂, 外園千恵. 前眼部異常所見によりビタミン A 欠乏が明らかとなった 6 症例. 第 76 回日本臨床眼科学会.2022.10.13.東京
21. 瀬越一毅, 脇舛耕一, 渡辺真子, 山崎俊秀, 稲富勉, 外園千恵, 木下茂. 透析患者に対する角膜移植術についての検討. 第 76 回日本臨床眼科学会. 2022.10.13.東京
22. 脇舛耕一, 北澤耕司, 粥川佳菜絵, 奥拓明, 渡辺真子, 山崎俊秀, 稗田牧, 稲富勉, 外園千恵, 木下茂. 濾過胞を有する水疱性角膜症に対する DSAEK の予後良好眼の背景. 第 76 回日本臨床眼科学会.2022.10.13.東京
23. 福澤憲司, 高津央子, 白川雄一, 稲富勉. 無虹彩症に対する角膜内皮移植術と強膜内固定の同時術式. 第 46 回日本眼科手術学会. 2023.1.27.東京
24. 清水英幸, 上田幸典, 福澤憲司, 白川雄一, 高津央子, 稲富勉, 嘉鳥信忠. 瞼球癒着を伴う下眼瞼内反症に対して羊膜移植と眼瞼内反症手術を同時に行った 1 例. 第 46 回日本眼科手術学会. 2023.1.27.東京
25. 高津央子, 白川雄一, 福澤憲司, 稲富勉. 眼類天疱瘡の臨床的特徴と治療効果. 角膜カンファレンス 2023. 2023.2.9.横浜
26. 馬嶋一如, 高津央子, 白川雄一, 福澤憲司, 瓶井資弘, 稲富勉. 両眼性人工虹彩による水疱性角膜症に対する角膜内皮移植後の 1 症例. 角膜カンファレンス 2023. 2023.2.10.横浜
27. 渡辺真子, 脇舛耕一, 北野ひかる, 瀬越一毅, 山崎俊秀, 稲富勉, 北澤耕司, 外園千恵, 木下茂. 角膜移植術後に確定診断を得たサイトメガロウイルス(CMV)角膜内皮炎症例. 角膜カンファレンス 2023. 2023.2.10.横浜
28. 脇舛耕一, 稲富勉, 松本佳保里, 渡辺真子, 山崎俊秀, 外園千恵, 木下茂. バブテスト眼科クリニックにおける DMEK 術後成績の検討. 角膜カンファレンス 2023. 2023.2.11.横浜
29. 富田久美子, 福岡秀記, 白川雄一, 福澤憲司, 稲富勉. ウナギタンパク質性毒素による角膜炎をきたしたと思われる 2 例. 角膜カンファレンス 2023. 2023.2.11.横浜
30. 太田光, 小柳俊人, 高津央子, 長谷川正則, 牛田宏昭, 西口康二, 稲富勉. 瘢痕性角膜混濁に対する全層角膜移植後に持続感染が判明した一例. 角膜カンファレンス 2023. 2023.2.11.横浜
31. 片岡佑人, 橋田正継, 卜部公章, 福澤憲司, 稲富勉. 偽落屑症候群を伴う角膜内皮移植と眼内レンズの検討. 角膜カンファレンス 2023. 2023.2.9.横浜
32. 白川雄一, 高津央子, 福澤憲司, 稲富勉. 眼表面悪性腫瘍の術式選択と治療効果の検討. 角膜カンファレンス 2023. 2023.2.9.横浜
33. 鍵谷悠, 橋田正継, 卜部公章, 高津央子, 白川雄一, 福澤憲司, 稲富勉. 重症アcantアムーバ角膜炎に対する角膜移植の効果と予後. 角膜カンファレンス 2023. 2023.2.9.横浜

34. 神野安季子, 馬嶋一如, 高津央子, 白川雄一, 福澤憲司, 太田光, 稲富勉. 結膜瘢痕を伴わない難治性両眼性角膜上皮幹細胞疲弊症の2例. 角膜カンファランス 2023. 2023.2.9. 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし