

長寿医療研究開発費 2023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

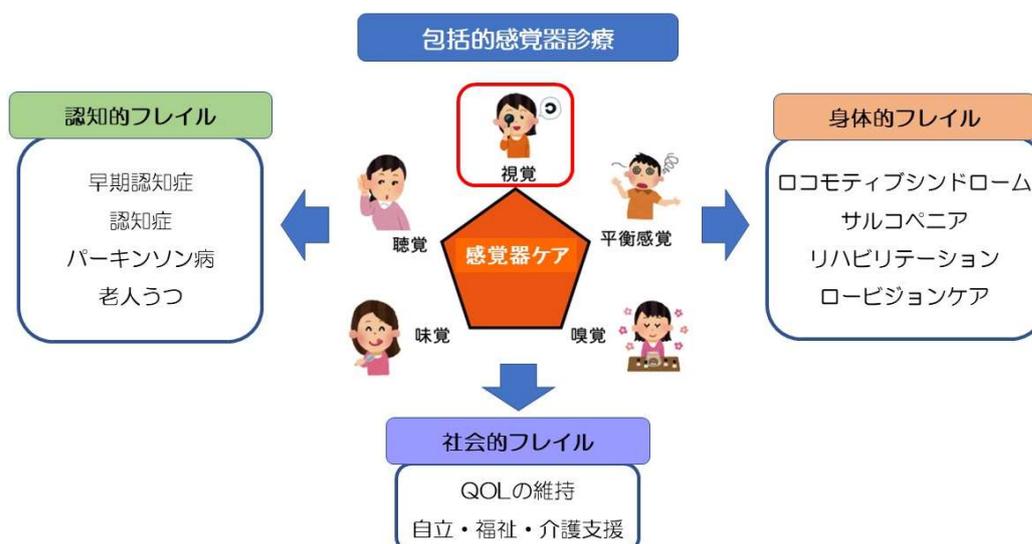
鈴木 宏和 国立長寿医療研究センター 耳鼻咽喉部 医長
外園 千恵 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 教授
田代 啓 京都府立医科大学 ゲノム医科学 教授
上野 盛夫 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 准教授
木下 茂 京都府立医科大学 未来医療学 教授
寺崎 浩子 名古屋大学 未来社会創造機構 特任教授
古泉 英貴 琉球大学 眼科学 教授
西口 康二 名古屋大学眼科 教授
奥村 直毅 同志社大学 生命医科学部医工学科 教授
尾花 明 聖隷浜松病院 アイセンター長
朝岡 亮 聖隷浜松病院 眼科部長

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、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、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。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。

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。

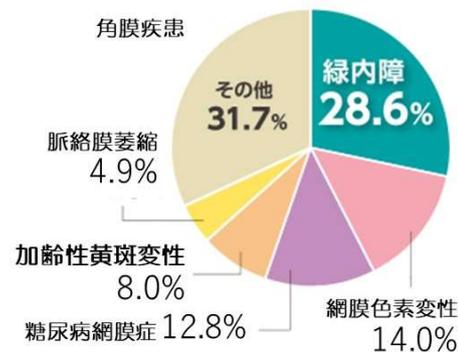
（国立長寿医療研究センター感覚器センター）

- 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要原因である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。令和4年度にイルミナASAチップハイブリ実験を1056人追加して約3400例となったので他の全ゲノムジェノタイプ結果と統合して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ント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。緑内障の病型および重症度を臨床的に検討して、薬物療法や外科治療の治療予後の関連性を検証した。

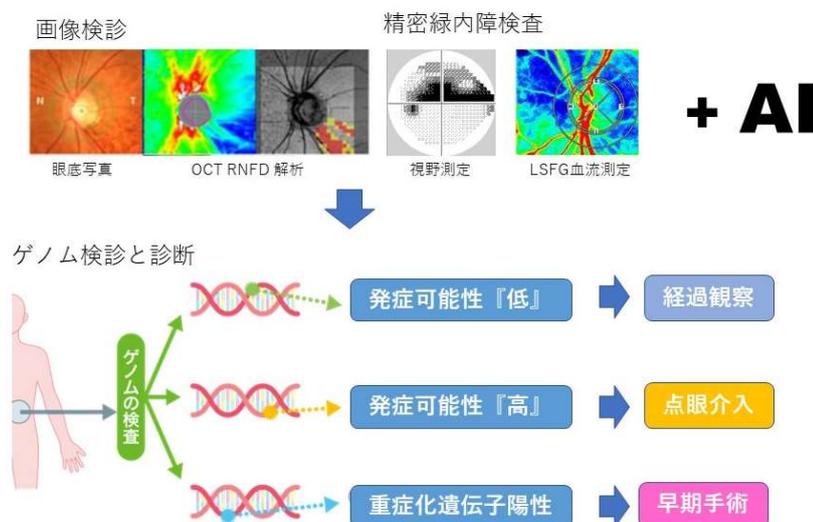
特に緑内障の主要な病型である広義原発開放隅角緑内障（広義 primary open-angle glaucoma, 広義 POAG）、原発閉塞隅角緑内障（primary angle-closure glaucoma, PACG）、落屑症候群（exfoliation syndrome, XFS）から発症する落屑緑内障（exfoliation glaucoma, XFG）に関連するゲノム配列の違い（バリエント）のジェノタイプデータに基づき、それぞれの緑内障の発症リスクを予測するゲノム検診法の確立を目指した。これまで独自のゲノム検診法の開発に成功しているが、その判別率を実用可能な水準に向上させるためにより最適なバリエントの探索を継続して行ない有用性を検証している。そのために、アジア人に特化したイルミナ社・Asian Screening Array（ASA）を用いた病型毎のジェノタイプデータに基づくゲノムワイド関連解析を推進すると共に、次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析による遺伝子上の稀なバリエントの同定も試みている。（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。

白内障併発緑内障例において、白内障手術を施行した患者の白内障術前視野から術後視野感度を推定するアルゴリズムの構築を行うことで、白内障による視機能障害を除外した純粋に緑内障による視野障害を推定することが可能となった。

白内障手術を行った89眼の開放隅角緑内障眼を対象とし、手術全後半年以内に視野検査（ハンフリー視野検査10-2プログラム）を施行した。術後の視野を①術前視野のパターン偏差、②術前の視野および視力から線形モデルで予測、③術前の視野および視力から、機械学習法的一种であるランダムフォレストモデルで推測するアルゴリズムを構築した。さらにこれに術前の光干渉断層計による網膜神経節細胞層厚の計測値を加えることで予測精度が向上するか検証した。（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、 ω -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。加齢黄斑変性には脈絡膜新生血管を発

生する滲出型と、網脈絡膜が菲薄化する萎縮型の2つの型があり、本邦では依然として滲出型が多く、治療として新生血管を縮小させる高価な抗VEGF薬の眼内注射の繰り返し投与治療が行われており、高齢者にとって身体的、経済的負担は計り知れない。注射の際に得られる眼内液の解析による新生血管にかかわる新たな分子の探索とともに、今期では、最先端の画像診断を駆使して発生病態を整理し、さらに治療中の新生血管の成熟化が滲出減少に寄与できるか、そのための薬剤の選択と最小限の患者負担の投与方法、ならびに視力を長期に維持できる最善の方法を探索するという目的を掲げた。滲出型加齢黄斑変性の50%を占め特殊型であるポリープ状脈絡膜血管症で行った抗VEGF薬とPDT併用国際治験の長期経過を追跡した。またポリープ状脈絡膜血管症の加齢黄斑変性は、中年期からみられる中心性漿液性脈絡網膜症からの移行が注目されるようになったため、この疾患から加齢黄斑変性状態に移行した症例の割合や、これまで行われてきた半量PDT治療の画像診断の精密化、すでに新生血管が合併した場合の半量PDT治療の有効性と無効性、抗VEGF硝子体注射との併用の必要性について検討した。(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

多因子疾患であるAMDは様々な臨床因子、環境因子、遺伝学的因子が関与しているとされる。本年度は引き続き、日本の地域性の違いによる臨床的表現型の差異に着目した疫学調査を継続すると同時に、患者血液検体の解析を進め、リスク遺伝子の一塩基多型の頻度の地域差、さらにAMDの臨床像との関わりを明らかにしていく予定である。加齢黄斑変性（AMD）の地域性の疫学解析を行うため、琉球大学病院を受診した滲出型AMD患者の背景因子、眼科的検査データに関し、網羅的なデータ収集を行った。また同意が得られた患者に対し、背景因子、内服薬、眼科疾患既往歴、紫外線曝露、嗜好歴、AMD家族歴の有無などの危険因子についてアンケート調査を行った。さらに血液サンプルの取得を行い、AMD関連遺伝子多型を解析した。(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発症には遺伝的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。黄斑色素密度の測定には光走査眼底鏡が用いられるが、本装置の特性から白内障が存在すると正確な色素密度測定が困難となる。加齢黄斑変性患者の多くは様々な程度の白内障を有するため、黄斑色素密度測定の正確性にかける。そこで、AIを用いて白内障の影響を取り除く方法の開発を行う。加齢黄斑変性(AMD)予防を考える上で、黄斑色素密度が高いことはAMD発症リスク低減のひとつの指標になりうる。そこで、走査レーザー眼底鏡による黄斑色素測定の測定誤差を人工知能を用いて軽減することで、白内障のある高齢者の黄斑色素もある程度誤差を抑えて測定可能とした。また、カロテノイド摂取状態を非侵襲で評価できる皮膚カロテノイド測定器ベジメータを用いて、人間ドック受診者1130名の皮膚カロテノイド密度

を測定し、その測定値と全身および眼疾患の関係を検討した。(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。本年度は全国の施設から収集した網膜色素変性 (RP) 患者2000名以上を対象に既知の病因遺伝子82個についてすべてのコーディングシーケンスを次世代シーケンサーで解析する。その中で、日本人で最も頻度の高いEYS遺伝子を病因とする患者約200名について、年齢分布や加齢と視機能の関連性を調べることで、開発中の同遺伝子のゲノム編集遺伝子治療の臨床試験のデザインに役立てる。

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。全国の施設から収集した網膜色素変性 (RP) および類縁疾患の2,325家系を対象に既知の病因遺伝子86個についてすべてのコーディング領域に対して次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンスを施行し、日本人集団に適合させた日本網膜硝子体学会作成の「J-IRD-VI ガイドライン」に沿って変異の病原性を判定した。(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)

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。高齢者有病率が高いのに反し、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した。現在の高齢者の水疱性角膜症の原因としては偽落屑角膜内皮症、サイトメガロウイルス角膜内皮炎、フックス角膜ジストロフィの3疾患が増加傾向であることを示した。偽落屑角膜内皮症の水疱性角膜症に至るリスク因子として重度の落屑物沈着、高齢者、緑内障の合併、緑内障手術既往であった。角膜内皮移植後の予後は良好であるが、低侵襲の緑内障手術の開発が必要であると考えられた。サイトメガロウイルス角膜内皮炎に対しては

0. 15%ガンシクロビルゲルの投与が有効であることを報告した。フックス角膜内皮変性症には本邦においては家族性症例が少ないが、2世代にわたる家族症例の臨床像を報告したが、同一遺伝子の家族内発症でも表現型がことなることを報告した。今後全ゲノム解析による家族性フックス角膜内皮ジストロフィの遺伝子解析を進めていく予定である。(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

フックス角膜内皮ジストロフィは角膜内皮障害の疾患で、進行により角膜の白濁と重度の視力低下が生じる。高齢者における視力障害の主要な原因とされ罹患率が4%と高く、治療の主流は角膜移植で、世界で行われる角膜移植の約40%を占めている。多くの患者はTCF4遺伝子のCTG三塩基繰り返し配列の変異を持ち、RNA fociの形成、RAN翻訳、TCF4遺伝子の不安定性などの遺伝的背景が加齢と結びつき、視力低下に寄与している。フックス角膜内皮ジストロフィの病態は未解明であり、角膜移植以外の治療法の開発が急務である。また、両眼に発症することで生活の質(QOL)が著しく低下する。このため有望な治療薬候補であるmTOR阻害剤の有用性と作用機序の解明を進め、新たな治療法を開発をすすめた。(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、臨床研究を行った。オキュラルは上皮成分のみの自家口腔粘膜上皮シート移植であるが角膜再建には十分な接着が得られるが、結膜再建に用いた場合には上皮の接着が困難であり脱落が生じるため十分な縫着と眼瞼閉瞼の維持が重要である、サクラシーは羊膜基質上に培養されているため広範囲の眼表面再建が可能であったが、全量で血管侵入が認められ、特に炎症眼では高度になるため抗VEGF療法などの検討が必要であることが分かった。(長寿医療研究センター眼科 稲富)

① 培養口腔粘膜上皮移植COMETの臨床応用と有効性の検討。

高齢者の重度眼表面障害(OSD)患者に対する培養自家口腔粘膜上皮細胞移植

(COMET)を開発し、現在は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))として保険収載される再生医療として普及できた。これらのCOMETシートは角結膜の幹細胞疲弊症を代償する再生医療であり、角膜再建や結膜再建など目的に用いられるが、両者の臨床応用における製品の使用選択や長期有用性を決めるために、臨床研究段階で実施したCOMET17眼の長期臨床経過をレトロスペクティブに調査した。また眼表面再建後の輪部支持型コンタクトレンズとの併用療法の重要性について報告した。(国立長寿医療研究センター眼科 稲

富) (京都府立医科大学 外園)

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、2023年3月17日に承認された培養角膜内皮細胞注入療法の臨床応用を開始し、アジア拠点化を目指す。また適応となる角膜内皮疾患に対して病態を解明し、特に接触型広域スペキュラーを使用した角膜内皮細胞観察や移植後の細胞動態を解明する。加齢性変化による角膜内皮細胞変化についても検討する。(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)

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

高齢者に対する感覚器機能ケアは健康長寿の実現やフレイルや認知症などの予防に大きな意義をもつ。通常感覚器医療は視覚や聴覚などの個別の機能や感覚器の評価や治療に特化され実施されている。実際には高齢者では感覚器全体としての加齢性低下が特徴であり、また味覚や嗅覚に対しては自覚されない状態で無治療となる場合も珍しくない。国立長寿医療研究センターの感覚器センターでは五感である視覚・聴覚・味覚・嗅覚・平衡感覚などの感覚器機能を包括的にとらえたケアを実施し、さらにその早期発見や治療の高齢者医療への還元効果に対するエビデンスを構築している。本年度は下記の感覚器外来や超高齢者における重複障害などの実態調査（課題1-1）と認知症患者および軽度認知障害者MCIの感覚障害とJMINT研究を介した視機能状態の解析を実施した。

課題 1-1: 感覚器外来受診者および高齢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。本研究では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、もの忘れ外来での認知症患者、JMINT 研究での前期認知障害者を対象として高齢者および認知障害者における感覚器障害と認知症との関連性について調査した。感覚器外来受診者 68 名の調査では、高齢者医療における特徴として視覚に関しては白内障治療介入率が高いのに比較して、難聴や嗅覚異常は潜在的に認知されていないことが多く包括的感覚器ケアの課題が示された。さらに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、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。超高齢者を対象とした調査では 90% に視覚もしくは聴覚障害を有し、76% に単一障害、14% に重複障害を認めた。単一障害の 98% は聴覚障害であり補聴器導入率は 76% と低い現状が明らかになった。高齢者の包括的感覚器ケアにおいては聴覚障害を早期に発見し、適切な補聴器装用を推奨することがフレイル予防や認知症予防に重要な課題であることが判明した。

課題 1-2：認知症患者における視覚問診スクリーニング調査結果と軽度認知障害における視機能の特徴と影響

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。もの忘れ外来を受診した認知症患者では 40% に視覚障害の認識が存在し、高率に白内障治療が一般診療で行われているにも関わらず認知症患者では主観的視覚障害多いことが判明した。これは早期認知障害を対象とした調査でも同様で、客観的視力障害が良好でも主観的視力障害との乖離が認められ、主観的視力障害と抑うつ状態やフレイルリスクと密接に関連していることが判明した。認知症患者では視覚障害ケアが未実施例も散見され、認知症進行予防を目的とした白内障の発見と治療介入の余地があることが示された。認知症患者では能動的に感覚器ケアを導入させ視機能維持による認知症進行予防および社会的フレイル予防に結び付けることが重要である。

JMINT 研究では軽度認知機能障害 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 ± 0.84 であった。視機能の評価は視力以外に VFQ25 を用いた問診によるスコア評価で解析した。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。MCIでは視機能障害が軽度の割合が多いため、矯正視力、VFQ-25とも認知機能(MMSE)とは相関を認めなかった。フレイル関連機能として、身体機能(握力、歩行速度、転倒スコア)、認知機能、栄養(栄養状態、食欲、食物多様性、オーラルフレイル)、精神機能(抑うつ症状、睡眠の質)、社会機能(社会的つながり、社会的フレイル)を評価した。統計解析は、目的変数をフレイル関連機能、説明変数を視機能、調整変数を年齢、性別、教育年数とした線形回帰分析およびロジスティック回帰分析を実施した。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))、栄養状態や社会的フレイル因子と有意な相関を認めた。

認知症患者に対する視覚問診スクリーニング結果 (985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(人)	340	643	225	749	403	577	106	876	41	934	383	601
割合	35%	65%	23%	77%	41%	59%	11%	89%	4%	96%	39%	61%

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, 広義 POAG)、原発閉塞隅角緑内障(primary angle-closure glaucoma, PACG)、落屑症候群(exfoliation syndrome, XFS)から発症する落屑緑内障(exfoliation glaucoma, XFG)に関連するゲノム配列の違い(バリエント)のジェノタイプデータに基づき、それぞれの緑内障の発症リスクを予測するゲノム検診法の確立を目指している。これまでサポートベクターマシン(support vector machine, SVM)を応用した独自のゲノム検診法の開発に成功しているが、その判別率を実用可能な水準に向上させるためにより最適なバリエントの探索を継続して行なっている。そのために、アジア人に特化したイルミナ社・Asian Screening Array(ASA)を用いた病型毎のジェノタイプデータに基づくゲノムワイド関連解析を推進すると共に、次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析による遺伝子上の稀なバリエントの同定も試みている。

今年度は緑内障の主要な病型の一つであるPACGについて、国際共同研究の下、PACG症例・4,667検体および正常コントロール・5,473検体について次世代シーケンサーによりゲノム上の全エキソン(エキソーム)データを取得し、相関解析(エキソーム解析)を実施した。

エキソーム解析により同定した遺伝子上の稀なバリエーションについては、別集団 (PACG症例・2,519検体および正常コントロール・472,189検体) による再現性取得実験を行うと共に、病態との関連性を明らかにするための生化学的な解析を加えた。その結果、PACGに関連する分子としてユビキチン化反応を触媒する酵素を発見することに成功した。生化学的な解析から、本酵素をコードする遺伝子上にバリエーションを保有するPACG患者においてはユビキチン化反応の触媒活性が欠損しており、また本酵素が緑内障患者の視野欠損の現場である網膜神経節細胞に強く発現していることから、本酵素の活性の低下や欠損がPACGの病因・病態に関与していることが強く示唆された。(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規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

白内障併発緑内障例において、白内障手術を施行した患者の白内障術前視野から術後視野感度を推定するアルゴリズムの構築を行うことで、白内障による視機能障害を除外した純粋に緑内障による視野障害を推定することが可能となった。

白内障手術を行った 89 眼の開放隅角緑内障眼を対象とし、手術全後半年以内に視野検査 (ハンフリー視野検査 10-2 プログラム) を施行した。術後の視野を①術前視野のパターン偏差、②術前の視野および視力から線形モデルで予測、③術前の視野および視力から、機械学習法の一つであるランダムフォレストモデルで推測するアルゴリズムを構築した。さらにこれに術前の光干渉断層計による網膜神経節細胞層厚の計測値を加えることで予測精度が向上するか検証した。③術前の視野および視力から、機械学習法の一つであるランダムフォレストモデルで推測するアルゴリズムによる MAE は 1.25 ± 1.03 dB で、①術前視野のパターン偏差による MAE (3.20 ± 4.06 dB, $p < 0.01$)、②術前の視野および視力から線形モデルで予測した場合の MAE (1.42 ± 1.06 dB, $p < 0.05$) に比べて有意に小さかった。光干渉断層計による術前の網膜神経節細胞層厚の計測値を加えることによる MAE の更なる低下は見られなかった。このことから白内障併発緑内障例において、白内障による視機能障害を除外した、純粋に緑内障による視野障害がどの程度であるかを推定する際には、術前

視野と視力を用いて通常の線形モデルでなく、ランダムフォレスト法のような機械学習を用いること推測することが有用であることが示された。また光干渉断層計による術前の網膜神経節細胞層厚の計測値を加えることによる予測向上効果は見られなかった。これは術前視野と視力を用いてランダムフォレスト法により予測を行った場合の MAE が平均 1.25 dB と極めて良好で、視野測定の実現性に達するレベルになっており、これ以上の予測精度の向上を目指すことが困難であったことが考えられる。(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。線維性増殖に關与する 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 ルセンテイス (ラニビズマブ)、アイリア (アフリベルセプト)、ベオビュ (プロルシズマブ)、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。加齢黄斑変性 (AMD) 予防を考える上で、黄斑色素密度が高いことは AMD 発症リスク低減のひとつの指標になりうる。そこで、走査レーザー眼底鏡による黄斑色素測定の測定誤差を人工知能を用いて軽減することで、白内障のある高齢者の黄斑色素もある程度誤差を抑えて測定可能とした。白内障の影響を取り除いた術後の測定における中心 9 度以内の黄斑色素総量を術前の値と比べると、補正をしなければ平均誤差は 18.8%であったが、AI 補正を行うと平均誤差は 5%未満で予測できることから臨床私用に耐えうるレベルとなった。このため正確な黄斑色素測定値をもとに生活習慣改善指導が可能となり AMD 予防につなげることができる。また、カロテノイド摂取状態を非侵襲で評価できる皮膚カロテノイド測定器ベジメータを用いて、人間ドック受診者 1130 名の皮膚カロテノイド密度を測定

し、その測定値と全身および眼疾患の関係を検討した。多数の血液検査結果、既往歴などと皮膚カロテノイド値の関係を検討したところ、心血管疾患との関連が明らかに認められたため、動脈硬化性心血管疾患の発症危険度を久山スタディのスケールを用いて評価し、中等度および高度危険と判定される割合と皮膚カロテノイド値の関係を検討したところ、皮膚カロテノイドを5分位（Q1-5, 平均皮膚カロテノイド値は Q1,236; Q2,315; Q3, 376; Q4, 447; Q5, 606）に分けると、最低群の危険群割合を1とした場合のオッズ比は、Q2, 0.68; Q3, 0.50; Q4, 0.42; Q5, 0.24 となり、皮膚カロテノイドが高いほどリスクは低減した。この結果は心血管疾患予防のための生活習慣指導において、皮膚カロテノイド値がひとつの指標として利用できることが示された。（尾花）

加齢黄斑変性には脈絡膜新生血管を発生する滲出型と、網脈絡膜が菲薄化する萎縮型の2つの型があり、その割合は、欧米と異なり本邦では依然として滲出型が多く、治療として新生血管を縮小させる高価な抗 VEGF 薬の眼内注射の繰り返し投与治療が行われており、高齢者にとって身体的、経済的負担は計り知れない。注射の際に得られる眼内液の解析による新生血管にかかわる新たな分子の探索とともに、今期では、最先端の画像診断を駆使して発生病態を整理し、さらに治療中の新生血管の成熟化が滲出減少に寄与できるか、そのための薬剤の選択と最小限の患者負担の投与方法、ならびに視力を長期に維持できる最善の方法を探索するという目的を掲げた。

滲出型加齢黄斑変性の50%を占め特殊型であるポリープ状脈絡膜血管症で行った抗 VEGF 薬と PDT 併用国際治験の長期経過を追跡した。またポリープ状脈絡膜血管症の加齢黄斑変性は、中年期からみられる中心性漿液性脈絡網膜症からの移行が注目されるようになったため、この疾患から加齢黄斑変性状態に移行した症例の割合や、これまで行われてきた半量 PDT 治療の画像診断の精密化、すでに新生血管が合併した場合の半量 PDT 治療の有効性と無効性、抗 VEGF 硝子体注射との併用の必要性について検討した。ポリープ状脈絡膜血管症の加齢黄斑変性の90例6年間という長期の観察において、抗 VEGF 薬ラニビズマブ単独治療と PDT 併用群のどちらにおいても長期において、視力は低下した。網膜厚の減少は PDF 併用群で大きくフルイドの存在はより少なかった。Pachychoroid を伴う黄斑新生血管の半量 PDT+Aflibercept 併用治療では、若い年齢治療前良い視力、過去に治療歴がない、小さい新生血管が良好な治療結果を得ていた。一旦発生した黄斑部新生血管における治療予後は、視力が良好で新生血管が小さいことが予後がよい条件であることが明らかとなり、高齢者に起こる本疾患の先制的診療が望まれる。また、一度できた黄斑部新生血管は治療によっても拡大を続けることがわかっている。ポリープ状脈絡膜血管症では、治療でいったん上昇した視力であっても長期間の経過観察で再び視力は低下してしまっていた。黄斑部新生血管は患者に侵襲が全くない OCTangiography を用いることにより発見でき、脈絡膜厚の測定を加味することで、抗 VEGF 療法に、CSC で提案された半量 PDT の併用が新たな治療コンセプトとしてあげられ、高齢者に対し効果的で少

ない治療回数が期待される。(寺崎)

加齢黄斑変性 (AMD) の地域性の疫学解析を行うため、琉球大学病院を受診した滲出型 AMD 患者の背景因子、眼科的検査データに関し、網羅的なデータ収集を行った。また同意が得られた患者に対し、背景因子、内服薬、眼科疾患既往歴、紫外線曝露、嗜好歴、AMD 家族歴の有無などの危険因子についてアンケート調査を行った。さらに血液サンプルの取得を行い、AMD 関連遺伝子多型を解析した。眼科的検査データはカルテ記録より収集し、特に近年注目されている、脈絡膜肥厚に伴う滲出型 AMD のカテゴリーとされるパキコロイド新生血管 (PNV) の発症頻度に着目した。この結果、黄斑部新生血管 (MNV) のサブタイプ分類ごとの頻度、男女比、両眼発症の頻度、未発症僚眼のドルーゼンの頻度は、日本本土やアジアの他地域の既報とほぼ同等であった。また、本邦既報と同様に、滲出型 AMD の約半数が PNV であった。AMD リスク遺伝子として知られる CFH と ARMS2 のリスクアレル頻度も、本邦既報と同様であった。結論として、沖縄県における滲出型 AMD の特徴は、日本本土およびアジアの他地域の同様であることが明らかとなった。(古泉)

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。全国の施設から収集した網膜色素変性 (RP) および類縁疾患の 2,325 家系を対象に既知の病因遺伝子 86 個についてすべてのコーディング領域に対して次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンスを施行し、日本人集団に適合させた日本網膜硝子体学会作成の「J-IRD-VI ガイドライン」に沿って変異の病原性を判定した。その結果、合計 3,564 個の変異が検出され、524 病的変異が同定された。そのうち、280 変異は、以前の研究では検出されなかったか、重要性が不明の変異または良性変異と解釈されていたものであった。これにより、RP 患者の 38.6% で遺伝子診断率が得られ、その中で、遺伝的に解決された患者の 46.7% を EYS 遺伝子が占めていた。特に EYS p.(Ser1653fs) は創始者変異として多数例に検出された変異で、ゲノム編集遺伝子治療の有力なターゲットになる可能性がある。(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

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。

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。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ため 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。このシステムを用い、予防効果候補薬剤である 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- β 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できることを発見した。またシロリムス(mTOR 阻害剤)は、フィブロネクチンなどの細胞外マトリックスの過剰産生を抑制することで **unfolded protein** の形成を抑制し、小胞体ストレス(ER ストレス)を軽減することが明らかとなった。今後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く。また国立長寿医療研究センター眼科では高齢者水疱性角膜症の原因調査を行い、加齢に密接に関連してフックス角膜内皮ジストロフィ、落屑角膜内皮症の増加が認められ、さらに緑内障外科治療に関連して水疱性角膜症の増加が認められた。治療として角膜内皮移植術(DSAEK)が有効であるが、これらの群での治療成績は十分でなく、培養角膜内皮細胞注入療法に期待される点大きい。

フックス角膜内皮ジストロフィは角膜内皮障害の疾患で、進行により角膜の白濁と重度の視力低下が生じる。高齢者における視力障害の主要な原因とされ罹患率が4%と高く、治療の主流は角膜移植で、世界で行われる角膜移植の約40%を占めている。多くの患者はTCF4 遺伝子のCTG 三塩基繰り返し配列の変異を持ち、RNA foci の形成、RAN 翻訳、TCF4 遺伝子の不安定性などの遺伝的背景が加齢と結びつき、視力低下に寄与している。フックス角膜内皮ジストロフィの病態は未解明であり、角膜移植以外の治療法の開発が急務である。また、両眼に発症することで生活の質(QOL)が著しく低下する。このため有望な治療薬候補である mTOR 阻害剤の有用性と作用機序の解明を進め、新たな治療法の開発を目指している。方法として作製した FECD/Mtor コンディショナルノックアウトマウスにタモキシフェンを点眼し、角膜内皮での Mtor ノックアウトの効果を確認した。点眼後、角膜からサンプルを採取し、mTOR の免疫染色と、qPCR を用いた mTOR 及び ECM に関する mRNA の発現量の分析を行ったところ mTOR の発現消失を確認した。qPCR により、角膜内皮細胞で mTOR 経路下流の S6k の発現が有意に低下していることを明らかにした。また、フックス角膜内皮ジストロフィで上昇傾向にある細胞外マトリックス関連遺伝子 Tgfb1、Tgfb2、Fn1 も減少していることも示され、Mtor のコンディショナルノックアウトが可能なモデルを確立した。(奥村)

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ー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。また瘢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ー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 (サクラーシー) 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。

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。高齢者の難治性眼類天疱瘡の臨床的特徴と治療効果について調査を行い、臨床的特徴と治療効果について検討した。眼類天疱瘡患者 27 眼では 81% (Foster 分類 (III 期 19 眼、IV 期 3 眼)) が重症例であり 7 眼 (約 26%) で外科治療を必要とした。眼類天疱瘡では診断面では自己抗体検出率は低く、内科的な治療に加えて羊膜移植術、角膜移植術、眼瞼手術などの多角的な外科的治療を必要とし、包括的な眼表面管理が必要である。また難治例に対しては再生医療等製品として培養角膜上皮移植術 (ネビック (JTEC 社)) と培養口腔粘膜上皮移植 (オキュラル (JTEC 社)) (サクラーシー (ひろさき LI 社)) を臨床治療として実施した。ま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角膜内皮細胞注入療法の観察研究を継続し長期的な有効性と安全性について情報収集し、一部論文化して報告している。また瘢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報告した。水疱性角膜症の新規再生医療としては培養ヒト角膜内皮細胞の培養環境下での分化可塑性に着目して培養条件を改良し、成熟分化型培養ヒト角膜内皮細胞の安定的かつ効率的な製造法を創出した。これを企業に技術移転し導出先企業は本研究成果

を用いて製造販売承認申請を行い、2023年3月17日に製造販売承認を取得した。今後、培養角膜内皮細胞注入療法を先進的に実施し、適応となる角膜内皮疾患に対して病態を解明し、特に接触型広域スペキュラーを使用した角膜内皮細胞観察や移植後の細胞動態を解明する。

角膜上皮疲弊症は角膜上が結膜上皮で被覆化し、さらに結膜上皮の疲弊と原疾患の炎症により結膜癒着や重症ドライアイをきたす難治性眼表面疾患である。Stevens-Johnson 症候群や高齢者に発症する眼類天疱瘡は緩徐に結膜囊短縮、瞼球癒着をきたして高度の視力低下に陥る。我々は重度眼表面障害 (OSD) 患者に対する培養自家口腔粘膜上皮細胞移植 (COMET) を開発し、現在は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)) として保険収載される再生医療として普及できた。これらの COMET シートは角結膜の幹細胞疲弊症を代償する再生医療であり、角膜再建や結膜再建など目的に用いられるが、両者の臨床応用における製品の使用選択や長期有用性を決めるために、臨床研究段階で実施した COMET17 眼の長期臨床経過をレトロスペクティブに調査した。また眼表面再建後の輪部支持型コンタクトレンズとの併用療法の重要性についても検討した。

本研究では、2002年から2010年の間に京都府立医科大学で臨床研究として実施した COMET、94 症例、105 眼の内、角膜再建術を目的とし、術後 10 年以上経過観察した重症 OSD 患者 15 人の 17 眼を対象とした。疾患の内訳は SJS 7 症例 9 眼、OCP4 症例 4 眼、その他 4 症例 4 眼である。すべての患者において、術中および術後の視力 (VA) ([logMAR])、Ocular Surface Grading Score (OSGS : 結膜化、新生血管、混濁、角化、癒着)、および合併症について検討した。

15 例中、Stevens-Johnson 症候群 7 例 (n=9 眼)、眼癒着性類天疱瘡 4 例 (n=4 眼)、その他型 OSD 4 例 (n=4 眼) であり、平均観察期間 (平均±標準偏差[SD]) は 153.1±30.7 カ月であった。術前、術後 24 週、5 年、10 年、最終経過観察時の平均 (平均±SD) logMAR VA 値はそれぞれ 2.26±0.48、1.87±0.63、2.11±0.60、2.12±0.53、2.10±0.64 であった。すべての症例で視力向上が得られ、かつ 10 年間の長期予後で視力改善が維持された。また輪部支持型 HCL を装用することで付加的に視力向上と眼表面維持効果が得られている。

平均癒着スコアは 1.9±0.5、0.4±0.5、0.8±0.5、1.0±0.7、1.0±0.9、平均上方癒着は 2.1±1.2、0.3±0.5、0.8±0.7、1.2±0.7、1.1±0.9 であり、平均下方癒着スコアは 1.5±1.3、0.1±0.3、0.5±0.7、0.8±0.9、0.7±0.9 であった。術後 24 週の時点で、ほぼすべての OS GS パラメータに有意な改善が認められ、結膜癒着スコアの有意な改善は術後 10 年以上にわたって観察された。合併症 (緑内障手術を必要とする眼圧上昇、重篤な感染症、腫瘍形成など) は観察されなかった。重症眼表面疾患に対しての羊膜基質を用いた自家培養口腔粘膜上皮シート COMET は、角膜再建を目的として用いた場合にも長期にわたり良好な視力と眼表面再建効果が得られた。さらに COMET と Limbal-Rigid CL 装用療法との併用

は、視力回復や合併症予防の両面から効果的であり長期予後の維持のためにも有用な治療戦略となる。(国立長寿医療研究センター眼科 稲富) (京都府立医科大学 外園)

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くことが分かる。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変性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

著書

1. 高津央子, 稲富勉. 小児眼科診療実践マニュアル角膜疾患の項. 日本医事新報社. 122-134, 2023.

総評

2. 稲富勉. 高齢者の視覚再生医療. 医療の広場 64(1), 26-29. 2024.

原著論文

3. Matsumoto K, Ueta M, Inatomi T, Fukuoka H, Mieno H, Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kinoshita S, Sotozono C. Topical Betamethasone Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Involvement in the Acute Phase. Am J Ophthalmol.

253:142-151, 2023.

4. Deguchi H, Tanioka H, Watanabe M, Horiuchi N, Fukuoka H, Hieda O, Inatomi T, Kinoshita S, Sotozono C. Identification and Analysis of Primary Cilia in the Corneal Endothelial Cells of Patients with Bullous Keratopathy. *Curr Eye Res.* 14:1-9, 2023.

2. 学会発表

国際学会：

1. Inatomi T. Commercialization of Cultured Epithelial Transplantation and Current Status of Ocular Surface Reconstruction Treatment in Japan. *Regenerative Medicine in Ophthalmology (The Joint Meeting of Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and Faculty of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine)*. 11 August 2023. Bangkok, Thailand.
2. Inatomi T. Current Status of Corneal Regenerative Medicine in Japan. *4th Ocular Surface and Keratoprosthesis Conference*. 25th-27th August, 2023. Chennai, India.
3. Inatomi T. The Advanced Medical and Surgical Management of Ocular Surface Disorders. *American Academy of Ophthalmology 2023*. 3-6 November, 2023. San Francisco.
4. Inatomi T. New Therapies for Corneal Endothelial Diseases. *American Academy of Ophthalmology 2023*. 3-6 November, 2023. San Francisco.
5. Tomohiro Ibe, Hiroko Takatsu, Tuichi Shirakawa, Kenji Fukuzawa, Tsutomu Inatomi. Corneal Endothelial Cell Damage in Acanthamoeba Keratitis. *The 39th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress*. 22-25 February 2024. Bali Indonesia.

国内学会：

1) 特別講演

1. 稲富勉. 前眼部炎症性疾患の臨床 Update. 愛知県眼科医会 第3回学術研修会. 2023. 11. 18. 名古屋.
2. 稲富勉. 角膜日常診療でのポイントと気になる前眼部疾患. 第15回ちゅら眼科懇話会. 2023. 12. 16. 沖縄.

2) シンポジウム

3. 櫻井孝, 稲富勉. コグニティブフレイルと視機能. 第127回日本眼科学会総会. 2023. 4. 6. 東京.
4. 稲富勉. 眼表面再建術の考え方と実際-培養上皮シートの有用性を引き出す-. 第127回日本眼科学会総会モーニングセミナー8. 2023. 4. 7. 東京.
5. 稲富勉. 培養上皮移植のエビデンス. 第77回日本臨床眼科学会. 2023. 10. 6. 東京.
6. 稲富勉. 知っておきたい角膜上皮再生医療のノウハウ. 第77回日本臨床眼科学会ランチョンセミナー. 2023. 10. 6. 東京.
7. 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77回日本臨床眼科学会. 2023. 10. 7. 東京

8. 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. 第77回日本臨床眼科学会. 2023. 10. 8. 東京
9. 愛知高明, 渡辺彰英, 福岡秀記, 北澤耕司, 稲富勉, 浅井純, 加藤則人, 外園千恵. 結膜悪性黒色腫 16 例の治療と予後. 第77回日本臨床眼科学会. 2023. 10. 8. 東京
10. 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) 難症例へのチャレンジ. 第77回日本臨床眼科学会. 2023. 10. 8. 東京
11. 池田敏英, 福岡秀記, 北澤耕司, 稲富勉, 堀切智子, 古泉範子, 外園千恵. サイトメガロウイルス角膜内皮炎における抗ウイルス治療開始後の内皮細胞密度の推移. 第77回日本臨床眼科学会. 2023. 10. 7. 東京
12. 白川雄一, 内田一彰, 杉本大貴, 高津央子, 福澤憲司, 櫻井孝, 稲富勉. 高齢者軽度認知機能障害における視機能とフレイルとの関連性. 第77回日本臨床眼科学会. 2023. 10. 8. 東京
13. 北澤耕司, 稲富勉, 上田真由美, 福岡秀記, 小泉範子, 堀切智子, 中村隆宏, 木下茂, 外園千恵. 10年以上経過観察可能であった他家培養角膜上皮シート移植の成績. 角膜カンファレンス 2024. 2024. 2. 8. 東京
14. 谷岡秀敏, 出口英人, 稲富勉, 渡辺真子, 木下茂, 外園千恵. Fuchs 角膜内皮ジストロフィにおける guttae および一次繊毛の3次元解析. 角膜カンファレンス 2024. 2024. 2. 9. 東京
15. 伊部友洋, 高津央子, 白川雄一, 福澤憲司, 稲富勉. 家族性角膜内皮ジストロフィの一家系. 角膜カンファレンス 2024. 2024. 2. 9. 東京
16. 河野泰己, 北澤耕司, 糸井素啓, 奥拓明, 福岡秀記, 脇舛耕一, 稲富勉, 稗田牧, 木下茂, 外園千恵. 円錐角膜眼における角膜移植後の角膜形状変化の検討. 角膜カンファレンス 2024. 2024. 2. 9. 東京
17. 脇舛耕一, 北澤耕司, 粥川佳菜絵, 福岡秀記, 稗田牧, 山崎俊秀, 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 予後因子の検討. 角膜カンファレンス 2024. 2024. 2. 10. 東京
18. 馬嶋一如, 高津央子, 白川雄一, 福澤憲司, 稲富勉. アロ角膜上皮移植による眼表面再建に対する治療効果. 角膜カンファレンス 2024. 2024. 2. 9. 東京
19. 神野安季子, 芳賀史憲, 三宅豪一郎, 加地秀, 稲富勉. アーメド緑内障バルブ挿入術後角膜内皮細胞変化の検討. 角膜カンファレンス 2024. 2024. 2. 9. 東京

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