

視機能/加齢債疾患が高齢者の身体機能に与える影響  
及び予防・治療法の開発に関する研究（19-6）

主任研究者 稲富 勉 国立長寿医療研究センター 眼科部長

研究要旨

今後日本で予測されている高齢化社会では人口年齢分布の変化、高齢者難治性疾患の増加に伴う医療や介護の問題が生じる。またその対策として現在からの高齢者疾患に対する先制医療やゲノム検診などによる予後予測が予防医学の観点からさらに重要となってくる。加齢や疾病による感覚器（視覚）障害は高齢者のQOLを著しく低下させフレイル進行や健康長寿への影響が大きく、高齢化社会に向けた医療・介護・予防の観点においてもさまざまな課題がある。また視覚刺激の低下は認知症進行や中枢性神経変性とも関連性が深い。横断的な研究や疫学調査は少なく不明な要素が多い。本研究では高齢化社会により増加進行する感覚器障害の問題点に注目し、アンメットニーズの高い観点から4つのプロジェクトに関して多面的に研究を行い高齢者社会への還元を目標としている。

**（Project ①） 包括的感觉器ケアの有用性の提言と高齢者医療への還元**

長寿医療研究センターでは平成30年度に感覚器センターをオープンしている。感覚器センターでは通常の眼科・耳鼻科領域での診療に加え、五感に代表される高齢者感覚器機能を包括的にとらえ、診療・運動機能・認知症治療・さらにフレイル予防から在宅医療など高齢者医療全般へ還元を目標としている。感覚器センターでの包括的感觉器ケア（感覚器外来）において高齢者感覚器障害の現状把握と問題点の解析を行う。また横断的研究として高齢者および認知症患者に応用できる視覚機能評価法を開発し、感覚器障害と認知症やフレイルとの関連性を研究する。（長寿担当）

**（Project ②） 高齢者視覚障害疾患の病態解明と克服**

現在の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加齢性角膜疾患、④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および先制医療の開発を目指す。緑内障では先制医療を目指した一塩基多型（SNP）にもとづくゲノム診断法の確立（京都府立医科大学田代担当）、虚血性視神経症との関連性探究、視野障害のフレイルに及ぼす影響を検討する。加齢黄斑変性では発症リスク因子と病態解明を行い、抗新生血管療法の高齢者に及ぼす治療効果を検討する。

（名古屋大学寺崎・琉球大学古泉担当）角膜疾患では角膜幹細胞疲弊症や今後増加が危惧されるフックス角膜ジストロフィや偽落屑角膜内皮症の病態解明と新規治療薬の開発を行う。（同志社大学奥村・長寿担当）

**（Project ③） 超高齢者社会でのフレイル予防と自立に向けた包括的感觉器リハビリテーション**

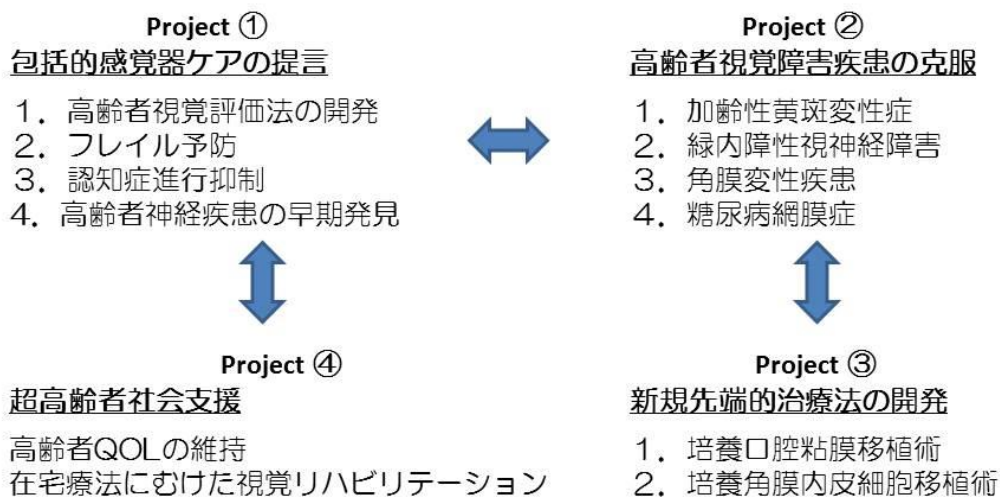
感覚器機能の維持は高齢者QOLでは大きな要素を占め、在宅生活に向けた視覚リハビリテーションの標準化による超高齢者社会支援への還元を目指す。視覚障害者の日常生活における転倒リスクやフレイル

状況を把握し、それに対応した視覚リハビリテーションを提言していく。認知症診療や運動感覚器外来を介して高齢者疾患と感覚器機能評価の重要性を検討していく（長寿担当）

**（Project ④）高齢者視覚疾患に対する新規先端的治療法の開発。**

難治性視覚障害に対する新規治療法の開発として、特に再生医療に注目した治療開発を京都府立医科大学との共同研究として推進していく。角膜上皮幹細胞疲弊症に対しての新しい治療法である自家培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床治験を実施し、さらに眼類天疱瘡など今後増加が予想される疾患治療の標準化をめざす。すでに承認市販されている自己角膜上皮シート移植（ネップイク、ニデック社）の臨床実施を計画し、自己培養口腔粘膜シートの観察研究を実施する。また加齢により増加が予想される水疱性角膜症やフックス角膜ジストロフィに対しての培養角膜内皮細胞注入療法の有効性について検討する。（長寿・京都府立医科大学外園、山田担当）

**超高齢者社会に向けた新規治療・予防対策と先制医療の実現**



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。

主任研究者

稲富 勉 国立長寿医療研究センター 眼科部 眼科 部長

分担研究者

福澤憲司 国立長寿医療研究センター 眼科部

白川雄一 国立長寿医療研究センター 眼科部

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

山田 潤 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 客員講師

寺崎 浩子 名古屋大学 教授

古泉 英貴 琉球大学 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

## A. 研究目的

本研究では視覚障害の予防・治療の標準化と難治性眼疾患に対する新規治療法および検査方法の開発を目指し、高齢者社会への還元を目的とした視覚障害に対する包括的研究を行う。現在の高齢者視覚障害に関する課題を4つのプロジェクトからアプローチし、先制医療の開発、難治性疾患の克服、新規治療法の開発につなげていく。

### (Project ①) 高齢者感覚器障害の解析と包括的感覚器ケアの有効性の検討

長寿医療研究センターにおける感覚器センターの目標の一つでもある包括的感覚器ケアによる高齢者感覚器障害の現状把握と問題点の整理を臨床実地的に解析する。また横断的研究として高齢者および認知症患者に応用できる視覚機能評価法を開発し、感覚器障害と認知症やフレイルとの関連性を研究する。耳鼻科領域・運動機能障害・フレイル・認知症との4つの主要観点との接点を模索し、感覚器障害を包括的にケアすることで高齢者QOLの向上に発展させていく。

### (Project ②) 高齢者視覚障害疾患の克服

現在の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加齢性角膜疾患、④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および先制医療の開発を目指す。緑内障ではゲノム情報を基盤とした先制医療を目指す。加齢黄斑変性では発症リスク因子と病態解明を行い、抗新生血管療法の高齢者に及ぼす治療効果を検討する。角膜疾患では角膜幹細胞疲弊症や今後増加が危惧されるフックス角膜ジストロフィや偽落屑角膜内皮症の病態解明と新規治療薬の開発を行う。

### (Project ③) 超高齢者社会でのフレイル予防と自立に向けた包括的感覚器リハビリテーション

感覚器機能の維持は高齢者QOLでは大きな要素を占め、在宅生活に向けた視覚リハビリテーションの標準化による超高齢者社会支援への還元を目指す。視覚障害者の日常生活における転倒リスクやフレイル状況を把握し、それに対応した視覚リハビリテーションを提言していく。認知症診療や運動感覚器外来を介して高齢者疾患と感覚器機能評価の重要性を検討していく

### (Project ④) 高齢者視覚疾患に対する新規先端的治療法の開発。

難治性視覚障害に対する新規治療法の開発として、特に再生医療に注目し、角膜上皮幹細胞疲弊症に対しての新しい治療法である自家培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床治験を実施する。また加齢により増加が予想される水疱性角膜症やフックス角膜ジストロフィに対しての培養角膜内皮細胞注入療法の有効性について検討する。

## B. 研究方法

### (Project ①) 高齢者感覚器障害の解析と包括的感覚器ケアの有効性の検討

長寿医療研究センターの感覚器センターおよび眼科受診患者を対象に調査を実施する。診療データベースをもとに高齢者疾患の有病状態を把握し、特に高齢者白内障手術の有効性と安全性について後ろ向きに検討する。加齢性黄斑変性症の抗VEGF治療に関しては、治療効果と同時に高齢者で治療中断にな

る対象の理由および予後について解析を行う。感覚器外来受診患者の眼疾患のケア率、有病率分布について調査し、視覚以外の感覚器機能である聴覚・嗅覚・平衡感覚・味覚についての状況を検査し、各感覚器異常との関連性を検討する。

### **(Project ②) 高齢者視覚障害疾患の克服**

現在の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加齢性角膜疾患、④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および先制医療の開発を目指す。緑内障ではゲノム情報を基盤とした先制医療を目指す。加齢黄斑変性（AMD）での発症には食生活、喫煙、紫外線暴露といった環境因子リスク、CFH、ARMS2/HTRA1などの遺伝背景の発症リスク因子と病態解明を行い、抗新生血管療法の高齢者に及ぼす治療効果を検討する。日本における滲出型AMD、特にPNVの臨床的、遺伝的、環境因子の地域差（沖縄、京都）についてhospital-basedで調査を進めている。（古泉担当）また角膜疾患では角膜幹細胞疲弊症や今後増加が危惧されるフックス角膜ジストロフィや偽落屑角膜内皮症の病態解明と新規治療薬の開発を行う。

### **(Project ③) 超高齢者社会でのフレイル予防と自立に向けた包括的感覚器リハビリテーション**

感覚器機能の維持は高齢者QOLでは大きな要素を占め、在宅生活に向けた視覚リハビリテーションの標準化による超高齢者社会支援への還元を目指す。眼科白内障手術患者のフレイル状態を基本チェックリストアンケートにより調査し、手術患者の改善度や介護状態を解析する。また高齢者白内障の手術の効果と安全性を検討する。長期的には視覚障害者の日常生活における転倒リスクやフレイル状況や運動機能障害との関連性を調査する。

### **(Project ④) 高齢者視覚疾患に対する新規先端的治療法の開発。**

難治性視覚障害に対する新規治療法の開発として、特に再生医療に注目し、角膜上皮幹細胞疲弊症に対しての新しい治療法である自家培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床治験を実施する。また加齢により増加が予想される水疱性角膜症やフックス角膜ジストロフィに対しての培養角膜内皮細胞注入療法の有効性について検討する。国立長寿医療研究センターで施行した培養口腔粘膜上皮移植および培養角膜内皮細胞注入療法に関しては承認申請と同時に、長期観察研究を行う。

#### **(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。

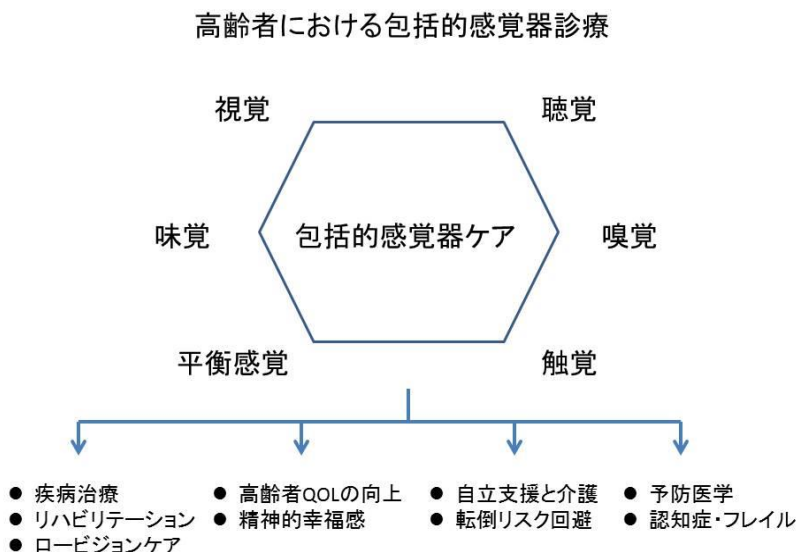
ゲノム配列情報を扱う研究では、ヘルシンキ宣言の精神とヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、各施設の倫理委員会、IRB等の承認を得たうえで、専用暗号化コンピュータによる検体の

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、提供者の利益を損なわぬよう上記倫理指針に従い、適正、厳格に対処する。

### C. 研究結果

#### ① 超高齢者視覚障害の実態把握と包括的感觉器評価の有効性の検討

高齢者のQOLには感觉器機能が大きく影響しており、感觉器センターで対象としている視覚、聴覚、嗅覚、味覚、平衡感覚の5感は特に重要であり、フレイルや認知症とも深く関与している。視覚障害に関しては加齢変化に加え疾患有病率の増加など視機能障害の頻度が高くなる。しかし高齢者の視機能障害の実態には不明な点もあり疫学調査や介護施設での実態には不明な点も多い。本研究では社会的実態を把握し、視機能障害とロコモ・フレイルや健康長寿への影響を包括的に研究し、高齢化社会における視機能障害の問題点を検討している。感觉器センター外来では包括的感觉的診療により感觉器障害全体の実態の把握につとめている。当科では緑内障、糖尿病も膜症、白内障、加齢性黄斑変性症の順で有病率が高かった。5感を対象とした感觉器包括的検査では視覚障害以上に補聴器介入の必要な患者が2割以上と高く、聴覚障害は視覚障害に比較して自覚されにくく、そのため治療介入されない実態があることが判明した。日常高齢者診療での横断的感觉器検査や長寿ドックや感觉器外来などの検診や包括的スクリーニングが今後有効であることが示された。



最も外科的介入効果が期待できる水晶体再建術では90歳以上の高齢者白内障手術ではチン小帯脆弱による合併症率は高いが、術後良好な視力改善により高齢者のquality of lifeの向上が期待できる。超高齢者の白内障対象患者の術前平均視力は0.62で、術後3か月で0.11と向上した。明らかに視力不良因子が存在する症例は9例15眼で、加齢黄斑変性症が3眼、網膜色素変性症が2眼、視神経萎縮が2眼、緑内障が2眼、急性緑内障発作が1眼、網膜静脈分枝閉塞症が1眼、網膜動脈分枝閉塞症が1眼であった。併発する高齢者疾患による視力障

害が大きく影響するため、高齢者視覚障害疾患に対する治療が非常に必要であることが再確認された。また認知症が3眼で、視力評価が困難であり、客観的な視機能評価が認知症患者には限界があることが示された。この対策としては認知症早期発症者に対して理解力がある段階で白内障手術介入を積極的に行うこと、②認知症治療において常に視覚および感覚器障害の有無をスクリーニングし、その評価には日常生活活動や客観的検査を主体に行うことが有効となる。(現在 早期認知症治療の介入試験での視機能評価や認知症外来でのスクリーニング効果を検討中である。) また119眼(98.3%)で超音波乳化吸引術が施行でき、8眼(6.6%)で経毛様体扁平部水晶体切除、3眼(2.4%)で前部硝子体切除術を必要とした。113眼(93.4%)で眼内レンズ嚢内固定が可能、8眼(6.4%)で強膜縫着術、7眼(5.8%)で水晶体嚢拡張リングを必要とした。超高齢者における白内障手術の特性と視力回復について検討し日本眼科手術学会に演題を投稿した。今後は超高齢者および認知症患者に対する視機能障害の現状の把握および外科治療の介入効果について研究を進展させる。(長寿)

## ② 緑内障診療におけるゲノム診断法の確立と先制医療の実現

緑内障は高齢者の視覚障害原因の第一位であり、約25%の原因となっている。緑内障は慢性的に徐々に進行するタイプが多く、若年からリスク評価とあわせて治療選択することが求められる。また緑内障は先制医療戦略が最も必要な分野であり、近視性変化やLSFGによる眼循環評価などの、臨床的検査に加え次世代の検診法として緑内障に関連するゲノム配列の違い(バリエーション)に基づく独自のゲノム検診法の確立と実用化を目指している。本年度は、検診チップに搭載する緑内障関連バリエーションの精度の更なる向上を図るために、従来アフィメトリクス社のGenome-Wide Human SNP Array 6.0によりジェノタイプデータを取得していた検体について、アジア人に特化したバリエーションが搭載されているイルミナ社のAsian Screening Array (ASA)を用いてジェノタイプデータを取得することに着手した。これまでに研究分担者である田代らはサポートベクターマシーン(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検診チップに搭載すべき最適なバリエーションの探索を継続的に実施している。そのために、アジア人に特化したイルミナ社・Asian Screening Array (ASA)チップを用いた病型毎のジェノタイプデータの取得および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ーションの同定も試みている。大規模なエキソーム解析を実施したことによりXFS/XFGに関連する分子としてシトクロムP450に属するCYP39A1酵素を発見することに成功した。生化学的な解析から、CYP39A1の有害バリエーションを保有する落屑症候群患者ではCYP39A1の酵素活性が欠損しており、本酵素の活性の低下や欠損が落屑症候群/落屑緑内障の病因・病態に関与していることが強く示唆された。最終的には、これらのバリエーションの選別方法や個数、組み合わせ等を検討した上で、厳選した候補バリエーションを搭載したチップにより未知検体についての判別性能を評価し、実用化に耐え得るゲノム検診法の確立に進展させる。(田代)

### 高齢者緑内障における虚血性視神経変性の影響の検討

緑内障は多因子疾患であり、遺伝子素因のみならずさまざまな患者因子が発症や進行に関与していると考えられている。正常眼圧緑内障では眼圧が正常であるにもかかわらず、視神経乳頭と網膜神経線維層に形態学的特徴を有し、視野異常を来すが、その原因としては眼圧以外にも網膜の血流障害も原因として考えられている。従来のOCTによる視神経周囲網膜

線維層や網膜神経線維厚の臨床的解析に加え、レーザースペックルフローグラフィ（LSFG）や OCT アンギオグラフィ（OCTA）を用い、網膜血流量の低下と緑内障進行リスクとの関連性を検討した。緑内障性視神経萎縮の鑑別や進行因子の検討を脳血流シンチ検査(SPECT)との関連性や加齢性神経変性と循環不全による緑内障加速因子について検討していく。

### ③ 高齢者加齢性黄斑変性症の疫学調査と抗血管新生因子抑制治療の長期効果

滲出型 AMD の病型は典型 AMD とポリープ状脈絡膜血管症（PCV）、網膜内血管腫状増殖（RAP）に分類されてきた。近年、光干渉断層計などの検査機器の発達により、脈絡膜に注目、厚い脈絡膜から発症した脈絡膜新生血管を pachychoroid neovascularopathy（PNV）とする新しい疾患概念が出現している。そこで日本における滲出型 AMD の臨床的特徴の地域差（沖縄、京都、北海道）について hospital-based で調査を進めている。大規模疫学研究である久米島スタディにおいて、沖縄県民は本土と比較し遠視および短眼軸が多いと報告されており、眼球の解剖学的背景が異なると考えられている。今回、沖縄県の滲出型 AMD の臨床的特徴を調査した。結果、全 133 例中、典型 AMD は 65 例（48.9%）、PCV は 53 例（39.8%）、RAP は 12 例（9.0%）と診断された。滲出型 AMD における PNV の割合は滲出型 AMD 133 例中、47 例（35.3%）が PNV と診断された。沖縄県での滲出型 AMD の特徴（サブタイプの割合、男女比、両側性など）は、本邦およびアジアの他地域の既報と同様であった。しかし PNV の割合は本邦における既報より高かった。

また抗 VEGF 治療が第一選択であるが、臨床効果とはべつに医療経済や全身状態が理由で治療中断した患者の背景と臨床予後について長寿医療研究センターでのデータを解析し網膜硝子体学会へ結果を投稿した。高度医療である抗 VEGF 療法の中止の現状について解析することで視機能予後へ影響、それに付随する介護負担、フレイル進行などについて追跡解析へ発展させる。（福澤、古泉、寺尾、稲富）

### ④ 加齢性黄斑変性症の病態解析

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し、まずは本年度網膜色素上皮細胞への Malondialdehyde 負荷による血管内皮増殖因子(VEGF)産生の関連について研究した。現時点の結果では、Malondialdehyde と同様に酸化ストレスのマーカーとして用いられる d-ROMs と抗酸化マーカーである BAP の血清中濃度を滲出性加齢黄斑変性患者で測定したところ、男性患者において加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管面積と d-ROMs 値に相関があることが明らかになった（Matsuura et al, 2020）。さらに滲出性加齢黄斑変性における網膜色素上皮細胞の細胞老化について、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などが確認された（Shimizu et al, 2020）。

滲出性加齢黄斑変性の臨床例の画像診断においても複数の研究が進んでおり、治療後においても引き続き新生血管が拡大する驚くべき事実が分かっており、早期の病態把握が重要であることが示された（Fujita et al, 2020 等）。

一方、萎縮型加齢黄斑変性においても、その原因として考えられる Alu により、網膜色素上皮細胞のインフラマソーム活性化が確認されただけでなく、細胞老化のマーカーである

p16INK4a の発現が亢進すること、さらに逆転写阻害剤によってその亢進が抑制されることが明らかになった(Yamada et al, 2020)。

(寺崎)

## ⑤ フックス角膜内皮ジストロフィおよび偽落屑症候群角膜内皮症の解明と治療

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。また偽落屑症候群も 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。病態解明と同時に、Rock 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。(奥村 稲富)

角膜内皮細胞が減少した場合には薬剤による増殖は期待できないため角膜移植や再生医療が必要となる。同種移植(アロ移植)を行う限り拒絶反応は回避できないが、角膜移植ではその頻度は低く、特別な免疫寛容状態が存在している。本年度の目的は、新しく開発してきた培養ヒト角膜内皮細胞注入療法後の免疫反応と全層角膜移植とを比較した。(1) MHC 適合に関連した拒絶応答のリスクファクターに関するマウスモデルを用いた研究、(2) 角膜内皮細胞移植が長期にわたって拒絶されずに生着することについてマウスモデルを用いて立証、(3) 全層角膜移植と比較して、アロに対するアロ抗原感作が有意に生じない事をヒト臨床において示す、の3点を本年度の目標と定めている。

(1) MHC 適合に関連した拒絶応答のリスクファクターに関するマウスモデルを用いた研究：アロ HLA に対しては強い免疫応答が生じることから、一般的な移植においては HLA 適合によって拒絶応答を抑制することができる。一方、角膜には HLA の発現が低く、ドナー由来の HLA 高発現している細胞の持ち込みもすくない。したがって、HLA 適合による拒絶率低下は見込めないことがヒトにおいてもマウスにおいても立証されている。ただ、これには条件があることも判明している。ヒトにおいて術後の免疫抑制治療を行うのと同様に、マウスにおいても Th1 抑制治療を行った際には MHC 適合が有意に拒絶抑制されることが判明している。逆に、マウスモデルで、無治療で角膜実質と内皮を移植するキメラ移植の際には、MHC 完全非適合では拒絶が生じないのに対し、MHC 適合では 100%拒絶されることが判明している。即ち、治療によって全く異なる結果となることを示している。

今回、角膜内皮細胞移植が最も拒絶されると想定される組合せ、すなわち、無治療の移植で MHC 適合のコンビネーションを用いた内皮細胞移植を施行した。結果、拒絶を診断出来る角膜混濁や前房炎症、その他の炎症所見が見られなかった。また、ドナーに対する遅延型過敏反応も陽転化しなかった。結論として、MHC 適合においても内皮細胞移植は拒絶されない安全な移植と考えられた。考察としては、MHC 適合の際の拒絶促進を誘導するのは角膜実質にあるドナー由来の抗原提示細胞と推測している。

(2) 角膜内皮細胞移植が長期にわたって拒絶されずに生着することについてマウスモデルを用いて立証：マウスモデルにおいては角膜内皮細胞が増殖するため、ドナー細胞が脱落して宿主内皮細胞が再生する可能性がある。そこで、長期生着を実証するため、GFP マウスの角膜内皮細胞を用いて長期生着を検証している。現在 GFP マウスの繁殖と移植を行っている。

(3) 全層角膜移植と比較して、アロに対するアロ抗原感作が有意に生じない事をヒト臨床において示す：2018 年度までに合計 19 例の患者について IFN- $\gamma$  ELISpot 法で培養ヒト角膜内皮細胞注入による感作は起こらず 2 次応答の亢進の無いことを細胞注入後 2 週目まで確認した。2019 年度まで



に拒絶が見られない事を確認した。また、ヒトにおいて全層角膜移植拒絶後眼においても拒絶が見られていないことを確認した。現在、全層角膜移植後拒絶患者を用いて混合リンパ球培養反応における stimulator の適格性の評価を継続している。全層角膜移植後の拒絶応答患者の末梢血単核球(PBMC)を用い、アロ PBMC、細胞株などを stimulator として用い、反応性の上昇を評価する。現在、臨床研究「培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の予後を前房微少環境と注入細胞への細胞性免疫応答の患者間差異から検討する研究」の変更申請を本学医学倫理審査委員会に申請準備中である。  
(山田、稲富、外園、)

## ⑥ 瞬目解析による中枢性疾患の早期発見効果の検討

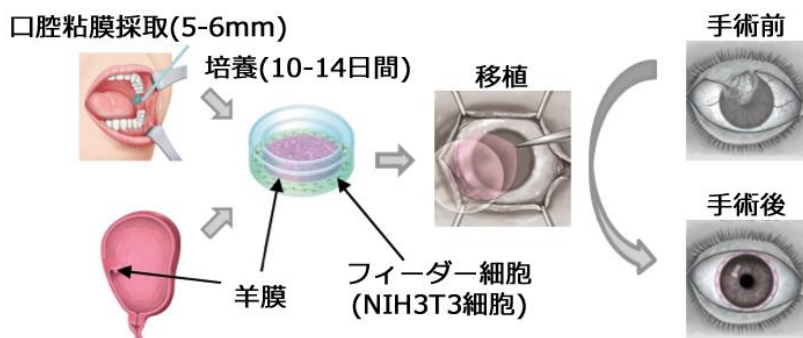
健常者とパーキンソン病の患者では、自発性瞬目および随意性瞬目がそれぞれ異なることがわかった。自発性瞬目では、パーキンソン病の病期の進行に伴い瞬目回数、上眼瞼移動距離、動作期間、最大速度の値が減少する傾向にあったが、随意性瞬目でも同様の傾向があるかについて今後検討を行う。また今後はアルツハイマー型認知症やレヴィ小体型認知症などの随意性および自発性瞬目の測定を行い、健常者との比較を行う。我々は独自に開発した高速瞬目解析装置を用いて、パーキンソン病患者の瞬目を非侵襲的に解析することで、パーキンソン病を感度 76%、特異度 78%で診断する方法を開発した。今後はこの方法をプロスペクティブに検証し、スクリーニング法として最適化をはかるとともに、他の中枢神経疾患のスクリーニングへの応用を検討する。(外園、稲富)

## ⑦ 高齢者再生医療の実現に向けた臨床研究

難治性的高齢者角膜疾患の克服計画の一つとして再生医療の応用と開発を行ってきた。角結膜上皮疾患である難治性眼表面疾患の治療に対しては培養口腔粘膜上皮移植、角膜内皮機能不全で生じる水疱性角膜症に対しては培養角膜内皮細胞注入療法を実施してきた。両新規治療ともすでに基礎研究から医師主導臨床治験を終了し、当施設でも観察研究の段階に来ている。本年度も平成 30 年度に実施された患者に対して観察研究を行い、今までの多施設研究の臨床データについて解析を行った。

### 培養口腔粘膜上皮移植

培養口腔粘膜上皮は自己組織から幹細胞を抽出し、再生医療技術を用いることで上皮シートして異所性に眼表面再建に用いる新規治療法である。



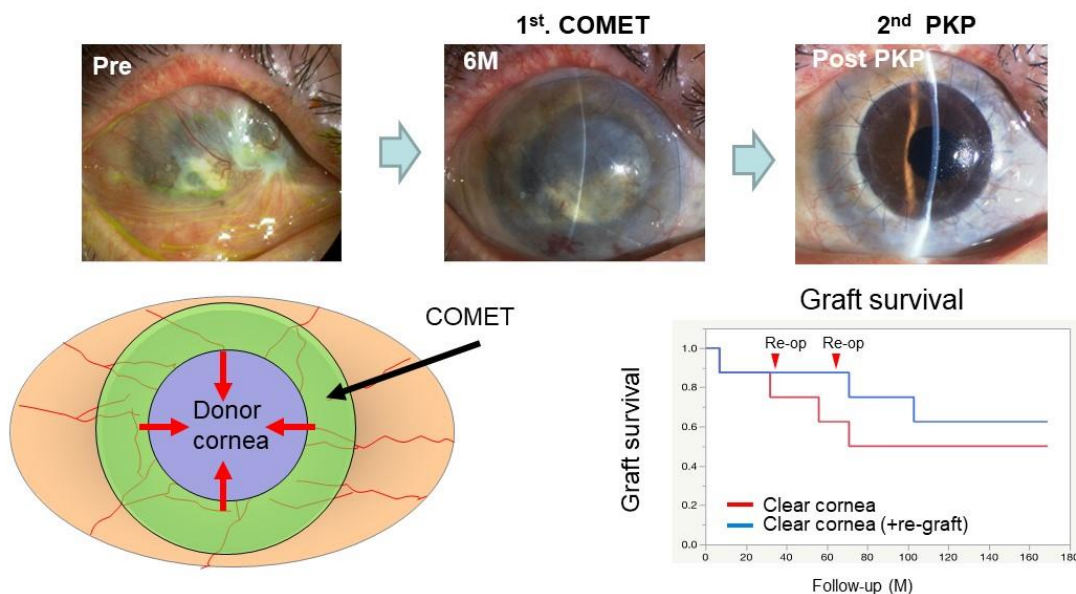
『培養自家口腔粘膜上皮移植の流れと眼表面再建』

医師主導治験を長寿医療研究センターで実施し、現在は観察研究として継続している。医師主導臨床治験では有効性と安全性が認められており、承認申請を行い PMDA とのヒアリングを実施中である。同時に観

察研究を継続しているが、移植口腔粘膜上皮の生着が長期に観察されている。長寿症例の中のステーブ  
ンズジョンソン症候群症例は眼表面再建により一旦は眼表面再建が可能となったが、観察期間内に高度ド  
ライアイと薬剤毒性、原疾患に起因する慢性炎症により移植口腔粘膜上皮の消失をきたしている。中期観  
察期間では侵入結膜上皮と結膜下組織の再増殖が継続的に進行している。一旦 活性化した線維芽細胞が  
除去されマイトマイシン C により不活性化されると再発が抑制されるが、上皮バリアが破綻して角膜内へ  
の進行が誘導される傾向が認められた。この現象は培養口腔粘膜上皮移植後の眼表面環境の再構築に増殖  
抑制とバリア再建の 2 点が非常に重要な因子であることを推測させた。

共同研究としては長期間での有効性と角膜移植併用の 2 期的手術の有効性を報告している。この術式によ  
り口腔粘膜上皮幹細胞が眼表面の安定性と免疫環境の沈静化に非常に有効であることを裏付けている。

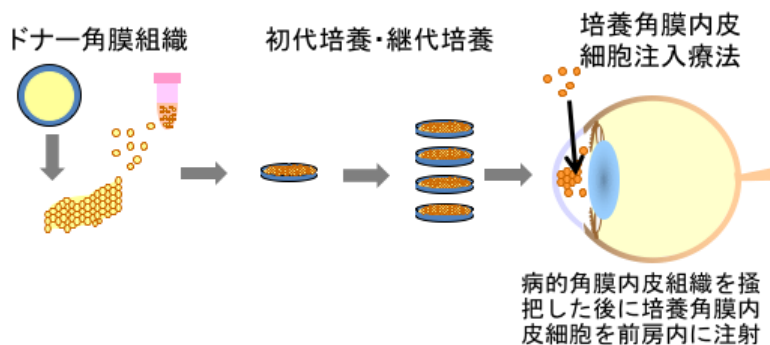
## 2-step Surgical Combination of COMET and PKP



### 角膜細胞注入療法

培養角膜内皮細胞注入療法の開発と臨床実施

重度の視力低下を来す水疱性角膜症に対する新規再生医療として培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮  
再生医療「培養ヒト角膜内皮細胞移植」の開発に取り組んできた。ドナー由来の角膜内皮細胞（CEC）を生  
体外で培養拡大後、移入液に懸濁させた高機能な培養ヒト角膜内皮細胞を前房内に移入する治療法を開発し  
た。本新規再生医療の医師主導治験（探索的試験）として予定症例数15例への細胞注入を完遂し、術後12週  
までの結果をデータ固定し、主解析をおこなった。



## 『培養角膜内皮細胞注入療法の流れ』

「培養ヒト角膜内皮細胞移植」の開発にあたり、培養細胞の入った培養器を培養装置内と同様の環境に保ちながら安全に輸送する方法の開発を行った。京都府立医大CPCから国立長寿医療研究センターCPCへの輸送シミュレーションを実施し、品質規格の変動の有無、感染汚染の有無を中心に検証し、安全な輸送法を確立・最適化した。現在これらのデータを用いて薬事申請を行っている。

長寿医療センターでの観察研究ではすべての症例で角膜の透明化と非常に高密度の角膜内皮細胞生着が中期にわたり維持できている。拒絶反応や続発緑内障などの合併症なく安全性と有効性が証明された。承認後には高齢者水疱性角膜症の再生医療拠点として治療を計画中である。

### D. 考察と結論

高齢者社会に備えた眼科診療と横断的な問題点を解決すべき研究計画としてすすめている。日本で標準化していない包括的感觉器診療とケアを感觉器外来で立ち上げ、2年経過での成果が集まりつつある。本年度の研究にて延べ50名の解析を実施しているが、現在の医療においても未治療の眼疾患が潜在的にあり、検診的な意味合いが高齢者診療においても存在することがわかる。特に感觉機能はQOLや介護面でも大きく影響するため介入することでの貢献度も大きく期待できる。また視覚障害や眼科疾患以上に難聴は未治療率が高く、補聴器介入が必要な症例が20%を超えることは本研究の成果の一つである。感觉器疾患の発症には横つながりのリスク因子は少ないと考えるがケア面においては大きく影響する。

高齢者白内障は治療介入が最も効果的な疾患であるが、高齢者での視機能回復は良好ではあるが、合併症率が高いことや早期介入でQOLの向上が期待できるなど適応や認知症予防やメンタルヘルス、さらに介護面などの多方面への効果を今後検討する予定である。高齢者に対する抗VEGF治療も医療面、患者面などさまざまな因子が治療中断に関与している。費用効果や治療継続困難患者への対応などの観点からさらに問題点を整理していく計画である。

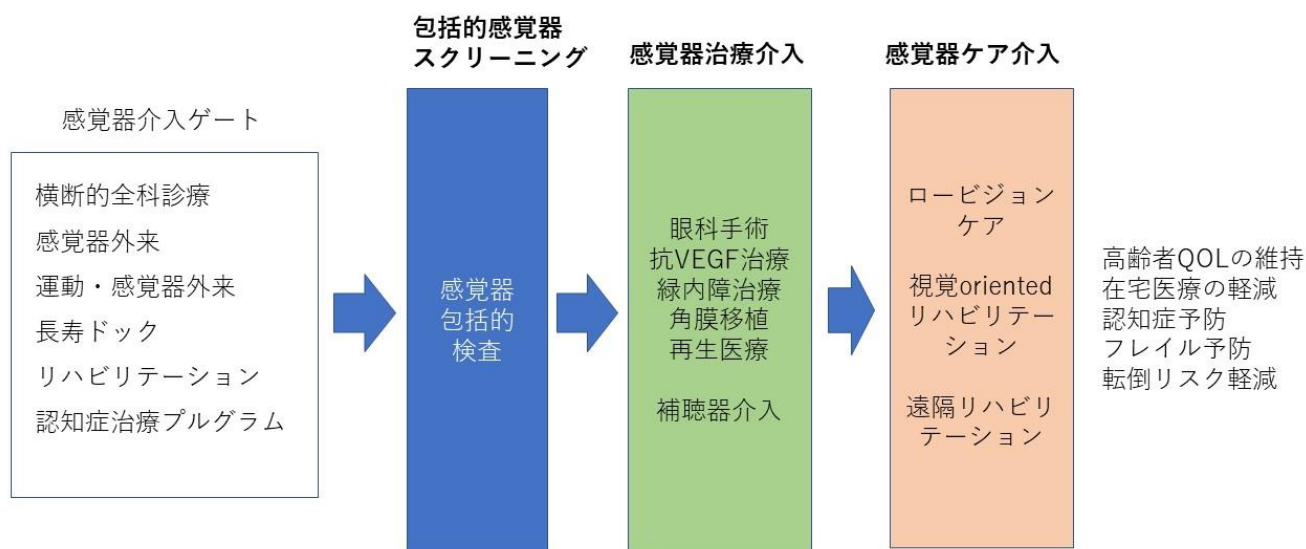
また高齢者の視機能を把握することで視覚障害者リハビリテーションや運動機能リハビリテーションへの還元を次の課題とみすえている。

高齢者難治性疾患の克服には①病態解明、②進行リスクファクターの評価、③新規検査による先制医療の実施、④早期発見のためのスクリーニングシステムの導入、⑤治療コンプライアンスの維持、⑦遠隔および自己管理方法の確立、⑧新規治療法の開発、などの項目を重点課題としてかかっている。

本研究にて加齢性黄斑変性症の病態解明はパキコロイドという新しい面での進歩を報告している。また画像診断の進歩と同時に新しい評価項目の有用性について知見が得られていることは価値が高い。また日本国内での地域性や遺伝子多型を考慮した調査は日本全体での治療指針を考えるうえで重要な情報となることが期待できる。加齢性黄斑症、緑内障、フックス角膜内皮ジストロフィ、落屑症候群など高齢化にともない増加が予想され慢性疾患としての長期予防治療が重要性をますますすることが予想される。この現状で緑内障ゲノム検診や新規有害遺伝子解析がすすむことの価値は非常に高く早期の臨床応用をすすめる必要がある。またこれらの疾患にはオートファジ異常や抗酸化機能低下など病態共通点が多く、今後も基礎研究をすすめる。

難治性疾患の新規治療として再生医療が期待されている。本研究でも培養口腔粘膜上皮移植と培養角膜内皮細胞注入療法の2治療が臨床治験を実施して観察研究に移行できている。承認後の円滑な臨床拠点化にむけて準備をすすめている。培養口腔粘膜上皮移植では、すでに市販化されている自己培養角膜上皮移植とあわせて本施設での眼表面再生医療を重点的にすすめていく。眼類天疱瘡や角膜上皮幹細胞疲弊症などの病態解明や内科的治療をすすめる、東海地区での患者リクルートシステムを立ち上げることで拠点化が可能と考えて

いる。培養角膜内皮細胞注入療法も同様に、現在拡大している角膜移植医療に継続するかたちで承認後の市販後研究に参加できる準備をすすめている。



### 高齢者感覚器疾患への診断、治療法の確立や再生医療の推進

感覚器包括医療において高齢者視覚障害の医療面の取り組みは社会的意義や老年ケアにおいても重要である。視機能障害を包括的に評価し、認知機能やフレイルに与える影響を把握することで、健康長寿達成に向けた社会還元が期待できる。主要疾患である加齢性黄斑変性症、緑内障性視神経萎縮、角膜変性疾患に注目し、病態を解明し、新規治療法を確立していくことの意義は大きい。視覚感覚器障害に関しては、緑内障に対するゲノム解析情報からの先制医療やドラッグリポジショニングの応用、加齢性黄斑変性症に関しては新規治療の開発および抗 VEGF 治療の社会的還元の検証および治療効果について研究が進行できた。加齢性黄斑症では全国調査を共同研究者で行いながら本研究の成果により、より効果的な発症予防、進展予測さらには適正医療が可能となると考えている。緑内障に関しては視神経関連の血流量の評価項目を検討することで、高齢者特有の病態進行や予防に関する新しいマーカー設定することが可能となる。また中枢性神経機能を同時評価することで、高齢者神経疾患との関連性を解明することが可能となる。高速瞬目解析装置を用いた非侵襲的な瞬目の解析では、パーキンソン病等の超高齢者の中枢神経疾患の早期発見が可能となる。先進医療開発では再生医療を応用することで難治性角結膜疾患の克服が可能であり、特に高齢者では眼類天疱瘡などの失明を回避する手段となる。また水疱性角膜症に適応のある培養角膜内皮細胞注入療法は非侵襲的で1ドナーから200人以上の治療が可能であり国際的にみても需要度が高い。また拒絶率の少ない免疫特性がある点からも既存の治療と置きかわる可能性も期待できる。高齢者感覚器疾患である水疱性角膜症に対して培養角膜内皮細胞注入療法の効果検証と再生医療実施に向けた拠点化整備を行う。難治性加齢性眼表面疾患に対しても培養口腔粘膜上皮移植や培養角膜上皮移植を行い、再生医療特定認定施設として整備し、希少疾患再生医療開発および再生医療の高齢者医療へ実現化を目指す。

### E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 原著論文

#### 英文

- 1.Nagahara Y, Tsujikawa M, Takigawa T, Xu P, Kai C, Kawasaki S, Nakatsukasa M, Inatomi T, Kinoshita S, Nishida K.A novel mutation in gelatinous drop-like corneal dystrophy and functional analysis Hum Genome Var. 2019 11;6:33.
- 2.Aoki T, Kitazawa K, Inatomi T, Kusada N, Horiuchi N, Takeda K, Yokoi N, Kinoshita S, Sotozono C. Risk Factors for Corneal Endothelial Cell Loss in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. Sci Rep. 2020 29;10(1):7260.
- 3.Wakimasu K, Kitazawa K, Kayukawa K, Yokota I, Inatomi T, Hieda O, Sotozono C, Kinoshita S. Five-year follow-up outcomes after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty: a retrospective study. BMJ Open Ophthalmol. 2020 29;5(1):e000354
- 4.Yoshikawa Y,Ueta M,Fukuoka H,Inatomi T,Yokota I,Teramukai S,Yokoi N,Kinoshita S,Tajiri K,Ikeda T,Sotozono C.Long-term Progression of Ocular Surface Disease in Stevens-Johnson Syndrome andToxic Epidermal Necrolysis. Cornea.39(6): 745-753,2020
- 5.Kitazawa K, Fukuoka H, Inatomi T, Aziza Y, Kinoshita S, Sotozono C. Safety of retrocorneal plaque aspiration for managing fungal keratitis.Jpn J Ophthalmol. 64(2): 228-233,2020.
- 6.Aoki T,Kitazawa K,Inatomi T,Kusada N,Horiuchi N,Takeda K,Yokoi N,Kinoshita S, Sotozono C.Cell Loss in Patients With Pseudoexfoliation Syndrom .Sci Rep.10(1): 7 Risk Factors for Corneal Endothelial 260,2020.
- 7.Aziza Y,Inatomi T,Sotozono C,Kinoshita S.Pterygium excision with modified bare sclera technique combined with mitomycin C.Jpn J Ophthalmol. 2020.

#### 和文

- 1.井村泰輔，脇舛耕一，粥川佳菜絵，堀内稔子，稗田 牧，奥 拓明，山崎俊秀，稲富 勉，横井則彦，木下茂，外園千恵. 全層角膜移植後感染症の発症経緯と起炎菌、予後に関する検討. 日眼会誌. 124(6): 484-493, 2020.

### 2. 学会発表

#### 業績目録

- 1 脇舩耕一、北澤耕司、粥川佳菜絵、奥拓明、山崎俊秀、稗田牧、稲富勉、外園千恵、木下茂  
帯状角膜変性を合併した水疱性角膜症に対する PTK 併用 DSAEK. 角膜カンファランス  
2021. 2021.2.11. WEB 配信.
- 2 奥拓明、脇舩耕一、福岡秀記、稗田牧、山崎俊秀、稲富勉、横井則彦、外園千恵、木下茂  
角膜内皮移植と全層角膜移植術後の外傷性創離開に関する検討. 角膜カンファランス 2021.  
2021.2.11. WEB 配信.
- 3 渡辺真子、外園千恵、稲富勉、上田真由美、角膜手術歴のない否定形抗酸菌角膜炎の 2 例.  
角膜カンファランス 2021. 2021.2.11. WEB 配信.
- 4 弓削皓斗、上田真由美、稲富勉、福岡秀記、木下茂、外園千恵、Stevens-Johnson 症候群の  
眼表面保菌に関する検討、角膜カンファランス 2021. 2.11. WEB 配信.
- 5 堤亮太、福岡秀記、稲富勉、木下茂、外園千恵. 遺伝子解析にて確定診断された格子状角膜  
ジストロフィ 4 型についての考察. 角膜カンファランス 2021.2021.2.11. WEB 配信.
- 6 駒井清太郎、稲富勉、上田真由美、今井浩二郎、木村泰子、鍵村達夫、木下茂、外園千恵  
難治性眼表面疾患に対する治療介入が生活の質に及ぼす影響. 角膜カンファランス 2021.  
2021.2.11. WEB 配信.
- 7 Tsutomu Inatomi. Cultivated Epithelial Transplantation, COMET & CLET(シンポジウム).  
The 7<sup>th</sup> Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting Virtual Meeting. 2021.04.29.  
WEB 配信.
- 8 福澤憲司、白川雄一、橋田正継、卜部公章、稲富勉. 90 歳以上の高齢者患者に対する  
白内障手術の術後成績の検討. 第 44 回日本眼科手術学会学術総会. 2021.1.29. 京都.
- 9 稲富勉. 上皮移植による眼表面再建の考え方と実際(シンポジウム). 第 44 回日本眼科手術学会  
学術総会. 2021.1.29. 京都.
- 10 稲富勉. 小林顕、花田一臣、島崎潤、眼表面疾患の治療戦略 (インストラクションコース)  
第 44 回日本眼科手術学会学術総会. 2021.1.29. 京都.
- 11 福岡秀記、堀切智子、小島美帆、稲富勉、外園千恵. アカントアメーバ角膜炎 95 眼の発症  
の特徴と予後. 第 124 回日本眼科学会総会. 2020.4.16. 東京.
- 12 原田康平、日野智之、安久万寿子、石垣理穂、福岡秀記、稗田牧、稲富勉、横井則彦、木下茂  
外園千恵. 羊膜移植再手術例の検討. 第 124 回日本眼科学会総会. 2020.4.16. 東京国際.
- 13 沼幸作、田中寛、今井浩二郎、上野盛夫、奥村直毅、稲富勉. 小泉範子、外園千恵、木下茂

培養角膜内皮細胞注入療法 11 例の角膜内皮細胞形状の推移—術後 5 年経過. 第 124 回日本眼科学会総会. 2020.4.17. 東京.

14 富田久美子、福岡秀記、山中行人、田中寛、稲富勉. 超高齢者に対する視野検査の信頼性と限界に関する検討. 第 124 回日本眼科学会総会. 2020.4.17. 東京.

15 山中行人、渡辺彰英、木村直子、鈴木一隆、豊田晴義、稲富勉、外園千恵、木下茂. 健常者の自発性および随意性瞬目に年齢がおよぼす影響. 第 124 回日本眼科学会総会. 2020.4.17. 東京.

IV 学術集会での Supplement、プロシーディングス、抄録掲載など  
プロシーディングス  
なし

医学に関する雑報  
なし

F. 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