

人生100年時代を見据えた眼科医療の挑戦

北澤 耕司 M.D. Ph.D.

Buck Institute for Research on Aging

京都府立医科大学



Live better longer

WORLD POPULATION AGEING

2020

727 million
persons aged ≥ 65 years



31.8 years
current median age

5.2 out of 10



will live to 80 years

6 out of 10



2050

> 1.5 billion
persons aged ≥ 65 years



36 years
projected median age

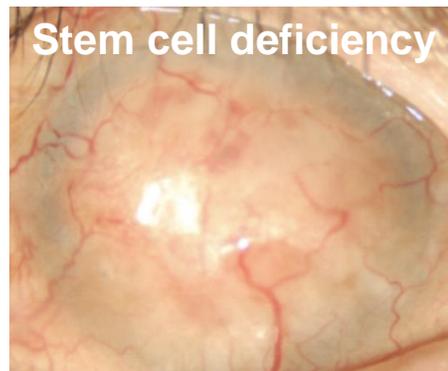
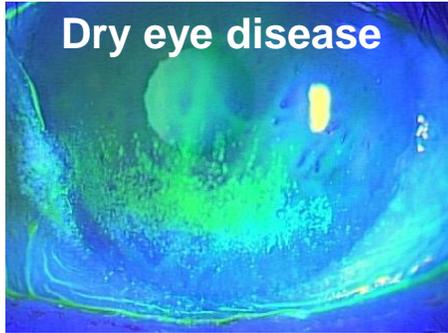
will live **80-85** years

will live **90-95** years

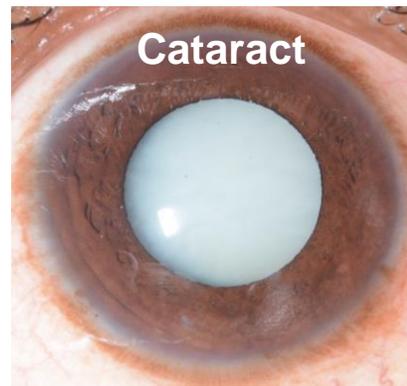
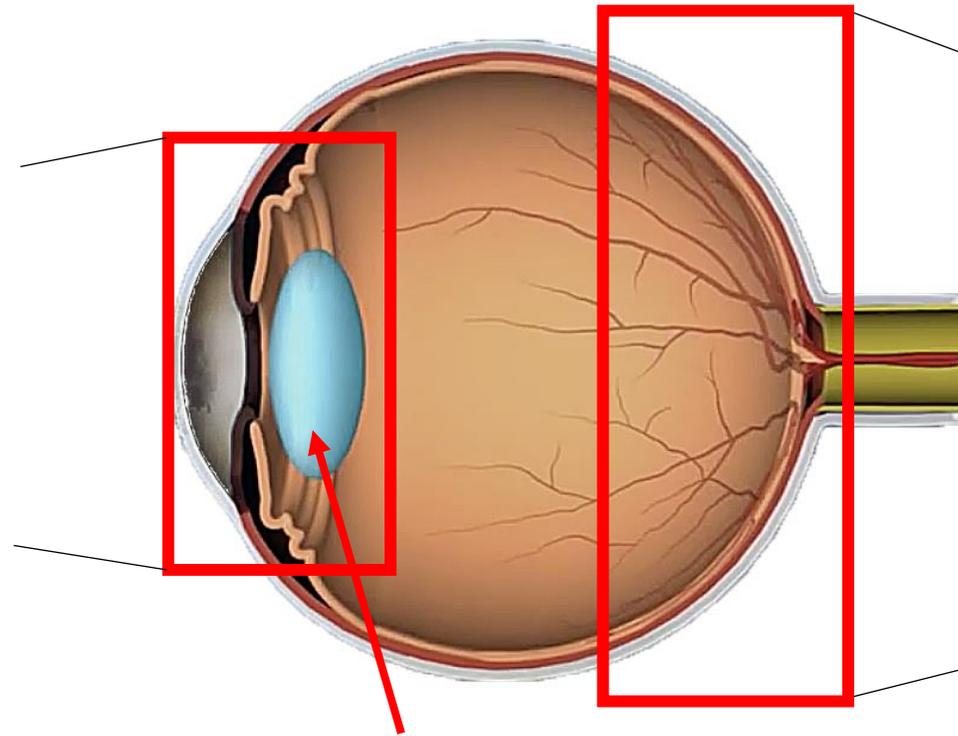
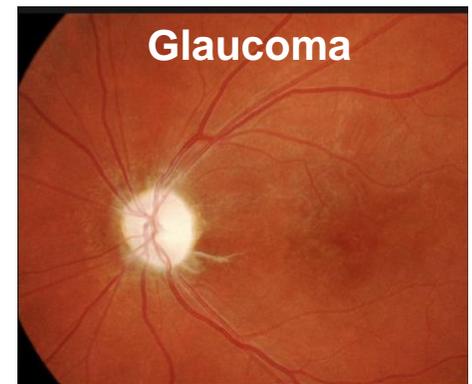
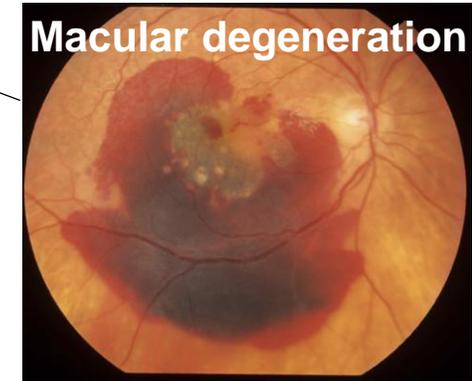


Age-related eye diseases

前眼部



後眼部



Strategies for Unmet medical needs



診断法

- 診断機器の開発
- 診断アルゴリズム



薬物療法

- 抗菌・ウィルス剤
- 抗炎症剤
- 抗アレルギー剤
- ドライアイ治療剤
- 眼圧下降剤
- 抗VEGF剤



手術



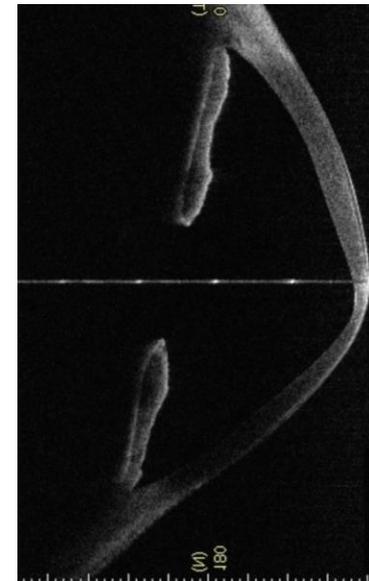
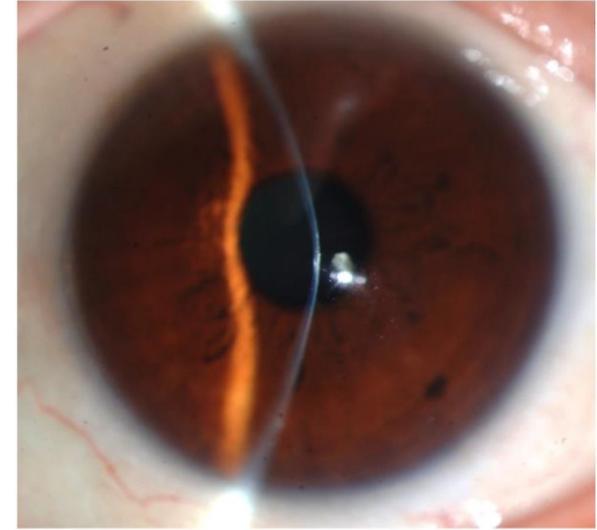
- 術式の開発
- 手術器具の開発
- 移植治療
- 再生医療

全層角膜移植手術の適応疾患

Indications for Penetrating Keratoplasty	2016		2015	
A. Post-cataract surgery edema	2,729	7.1%	2,905	7.3%
B. Keratoconus	5,463	14.2%	5,835	14.8%
C. Fuchs' Dystrophy	1,171	3.0%	1,235	3.1%
D. Repeat Corneal Transplant	4,529	11.8%	4,267	10.8%
E. Other degenerations or dystrophies	1,164	3.0%	1,148	2.9%
F. Post-refractive surgery	70	0.2%	55	0.1%
G. Microbial changes	677	1.8%	689	1.7%
H. Mechanical or chemical trauma	982	2.6%	1,180	3.0%
I. Congenital opacities	620	1.6%	672	1.7%
J. Pterygium	10	0.0%	15	0.0%
K. Non-infectious ulcerative keratitis or perforation	1,301	3.4%	1,357	3.4%
L. Other causes of corneal dysfunction or distortion (non-endothelial)	2,346	6.1%	2,633	6.7%
M. Other causes of endothelial dysfunction	1,035	2.7%	1,189	3.0%
Z. Unknown, unreported, or unspecified	16,316	42.5%	16,373	41.4%
Total Indications for Penetrating Keratoplasty	38,413		39,554	

円錐角膜(keratoconus)

- 角膜の菲薄化をきたす進行性疾患
- ~1/2,000人
- 10~20歳代前半で発症
- 基本的に両眼性
- 非炎症性疾患
- 治療
 - 眼鏡、コンタクトレンズ
 - 角膜クロスリンキング
 - 角膜内リング (ICRS)
 - 角膜移植(PK, DALK, ボーマン膜移植)



最新の角膜検査機器

Scanning slit devices



ORBSCAN II
Bausch and Lomb

Scheimpflug devices



Pentacam
OCULUS

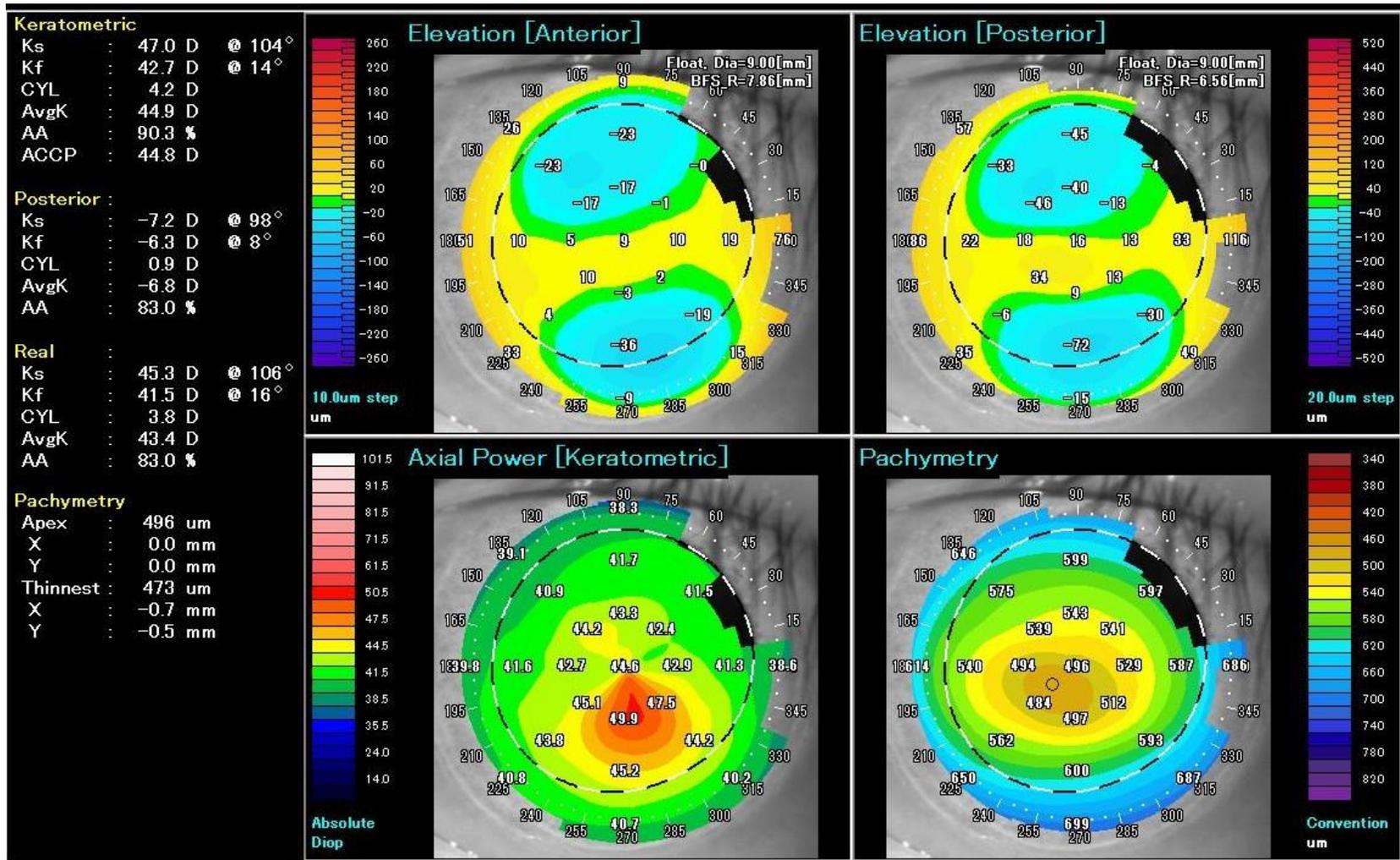
OCT-based devices



CASIA2
TOMEY

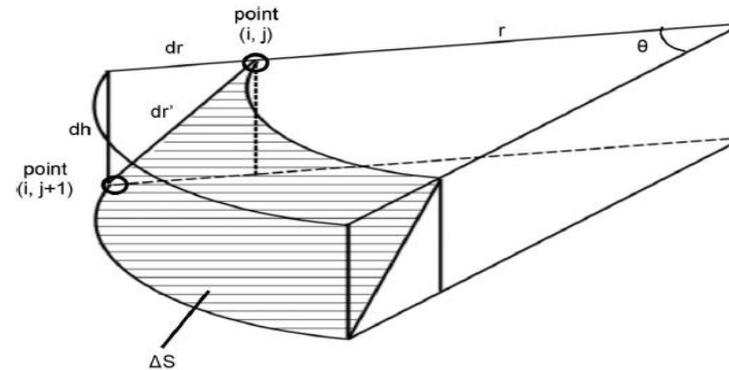
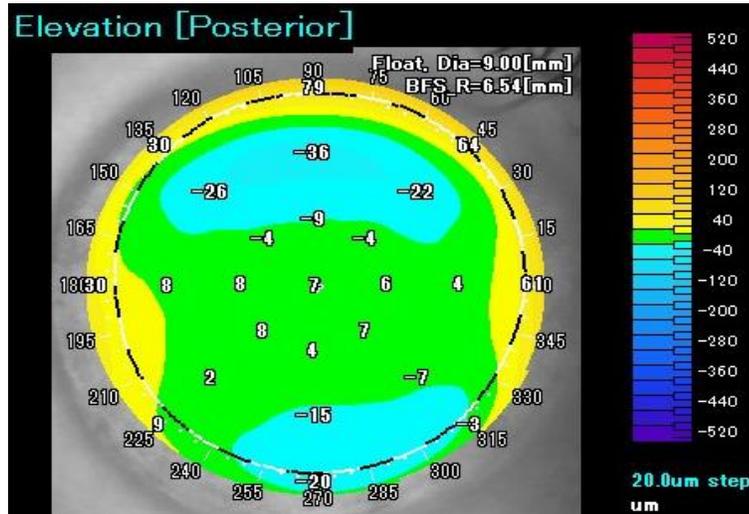
角膜前面および後面の屈折力が測定可能

CASIA



角膜後面 表面積(Ps)

- Posterior surface area was calculated at each measurement point based on the elevation map via anterior segment OCT (CASIA[®],TOMEY)



$$dr' = \sqrt{dr^2 + dh^2}$$

$$\Delta S = \left\{ \pi (r + dr')^2 - \pi r^2 \right\} \frac{\theta}{2\pi}$$

$$S = \sum \Delta S = \theta \sum_{i=1}^{32} \sum_{j=1}^{RingNum} (r_{ij} dr'_{ij} + 0.5 dr_{ij}^2)$$

Area	Surface (mm ²)
10.2 mm	87.805
8.5 mm	64.123
7.5 mm	48.592

Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases

José A. P. Gomes, MD, PhD, Donald Tan, MD, PhD,† Christopher J. Rapuano, MD,‡
Michael W. Belin, MD,§ Renato Ambrósio, Jr, MD, PhD,¶ José L. Guell, MD,||
François Malecaze, MD, PhD,** Kohji Nishida, MD,†† and Virender S. Sangwan, MD‡‡, the Group
of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases*

TABLE 2. Agreements Reached in the Definition/Diagnosis Panel

- The following findings are mandatory to diagnose keratoconus
 - Abnormal posterior elevation
 - Abnormal corneal thickness distribution
 - Clinical noninflammatory corneal thinning
- Keratoconus and PMD are different clinical presentations of the same disease
- The aspect that distinguishes keratoconus, PMD, and keratoglobus is “thinning location and pattern”
- Keratoconus and PMD are best differentiated by a combination of
 - Full tomographic corneal thickness map
 - Slit-lamp examination
 - Anterior curvature map
 - Anterior tomographic elevation map
- As opposed to “thinning disorders” the following are classified under “ectatic diseases”
 - Keratoconus
 - PMD
 - Keratoglobus
 - Postrefractive surgery progressive corneal ectasia
- Keratoglobus and keratoconus are different clinical entities
- True unilateral keratoconus does not exist
- The best current and widely available diagnostic test to diagnose early keratoconus is tomography (Scheimpflug or optical coherence tomography)
- Currently, there is no clinically adequate classification system for keratoconus
- Posterior corneal elevation abnormalities must be present to diagnose early or subclinical keratoconus
- Secondary induced ectasia may be caused by a pure mechanical process (and can be unilateral)
- Central pachymetry is the least reliable indicator (determinant) for diagnosing keratoconus
- The pathophysiology of keratoconus is likely to include the following components
 - Genetic disorder
 - Biochemical disorder
 - Biomechanical disorder
 - Environmental disorder
- Placido-based topography analyzes the central anterior corneal surface, whereas tomography (Scheimpflug and/or optical coherence tomography) analyzes the anterior and posterior cornea and produces a near full corneal thickness map
- Keratoconus can be present in a cornea of normal central thickness
- Ectasia progression is defined by a consistent change in at least 2 of the following parameters where the magnitude of the change is above the normal noise of the testing system
 - Progressive steepening of the anterior corneal surface
 - Progressive steepening of the posterior corneal surface
 - Progressive thinning and/or an increase in the rate of corneal thickness change from the periphery to the thinnest point
- The changes need to be consistent over time and above the normal | variability (ie, noise) of the measurement system (this will vary by system). Although progression is often accompanied by a decrease in BSCVA, a change in both uncorrected visual acuity and BSCVA is not required to document progression
- Risk factors for keratoconus: Down syndrome, relatives of affected patients especially if they are young, ocular allergy, ethnic factors (Asian and Arabian), mechanical factors, eg, eye rubbing, floppy eyelid syndrome, atopy, connective tissue disorders (Marfan syndrome), Ehlers–Danlos syndrome and Leber congenital amaurosis

OPEN

Involvement of anterior and posterior corneal surface area imbalance in the pathological change of keratoconus

Koji Kitazawa^{1,2,3}, Motohiro Itoi¹, Isao Yokota⁴, Koichi Wakimasu³, Yuko Cho¹, Yo Nakamura¹, Osamu Hieda¹, Shigeru Kinoshita² & Chie Sotozono¹

Received: 20 July 2018
Accepted: 26 September 2018
Published online: 09 October 2018

FFKCとは

is defined as the contralateral eye in unilateral KC, the forme fruste being “an incomplete, abortive, or unusual form of a syndrome or disease”

Amsler M. Wien Klin Wochenschr 73:842–843, 1961
Saad A, Gatinel D. Invest Ophthalmol Vis Sci. 51 : 5546-5555, 2010

Keratoconus diagnosis criteria

厚生労働省難治性角膜疾患研究班

A 症状

① 眼鏡矯正視力1.0未満

Subjective

② コントラスト感度低下ないし単眼複視

B 検査所見

Objective

① 細隙灯顕微鏡にて、角膜中央部に明らかな実質の菲薄化と前方突出、ないしはFleischer ring、Vogt' striae、急性角膜水腫後の瘢痕のいずれかを認める

② 角膜前面axial power mapで局所的急峻化、あるいは強主経線の曲線化(lazy 8 figure)を認める

③ 角膜pachymetric mapで角膜中央部の菲薄化を認め、角膜elevation mapでその部位の前面ないし後面の島状前方突出を伴う

Definite: 少なくとも片眼に診断基準A or 1項目以上とBの1項目以上を認め、鑑別すべき疾患を除外できる症例

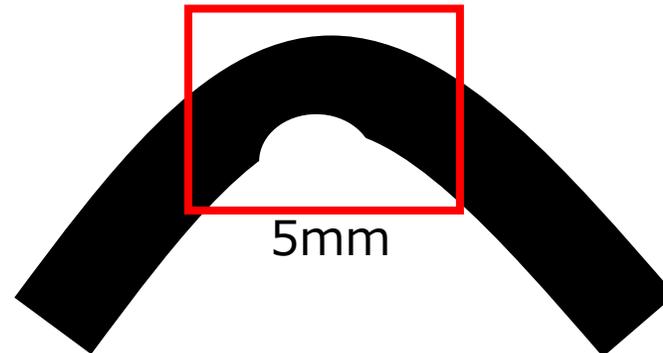
Probable: 診断基準Aの1項目以上 and Bの1項目以上を認め、鑑別すべき疾患を除外できる症例

Possible: 診断基準Bの1項目以上を認め、鑑別すべき疾患を除外できる症例

Normal



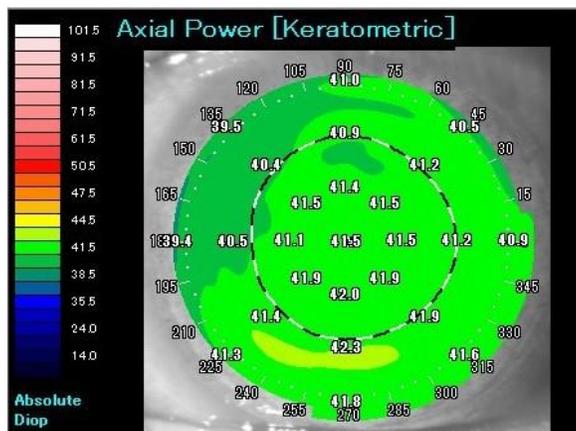
FFKC



代表症例

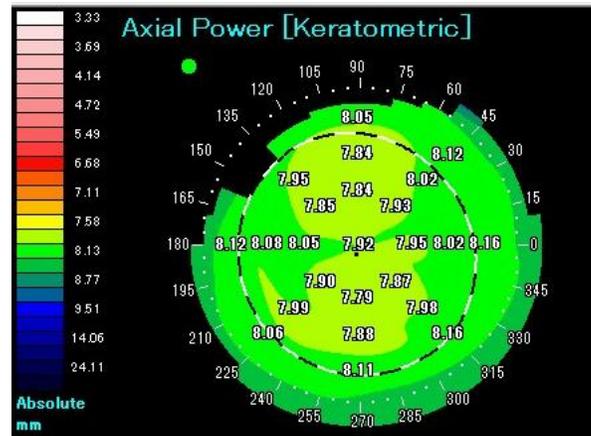
Axial map

<Normal Eye>



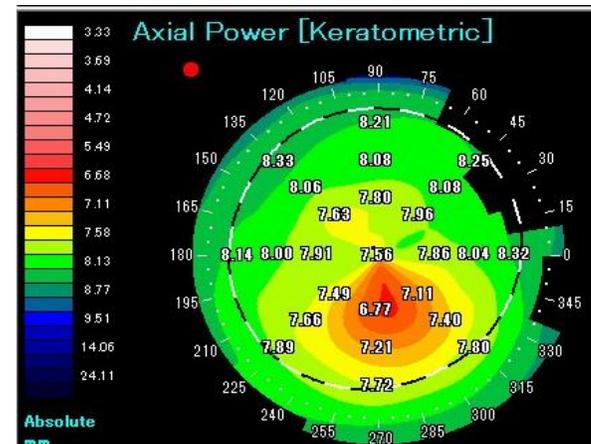
33 years, female, left eye

<FFKC Eye>



27 years, male, Right eye

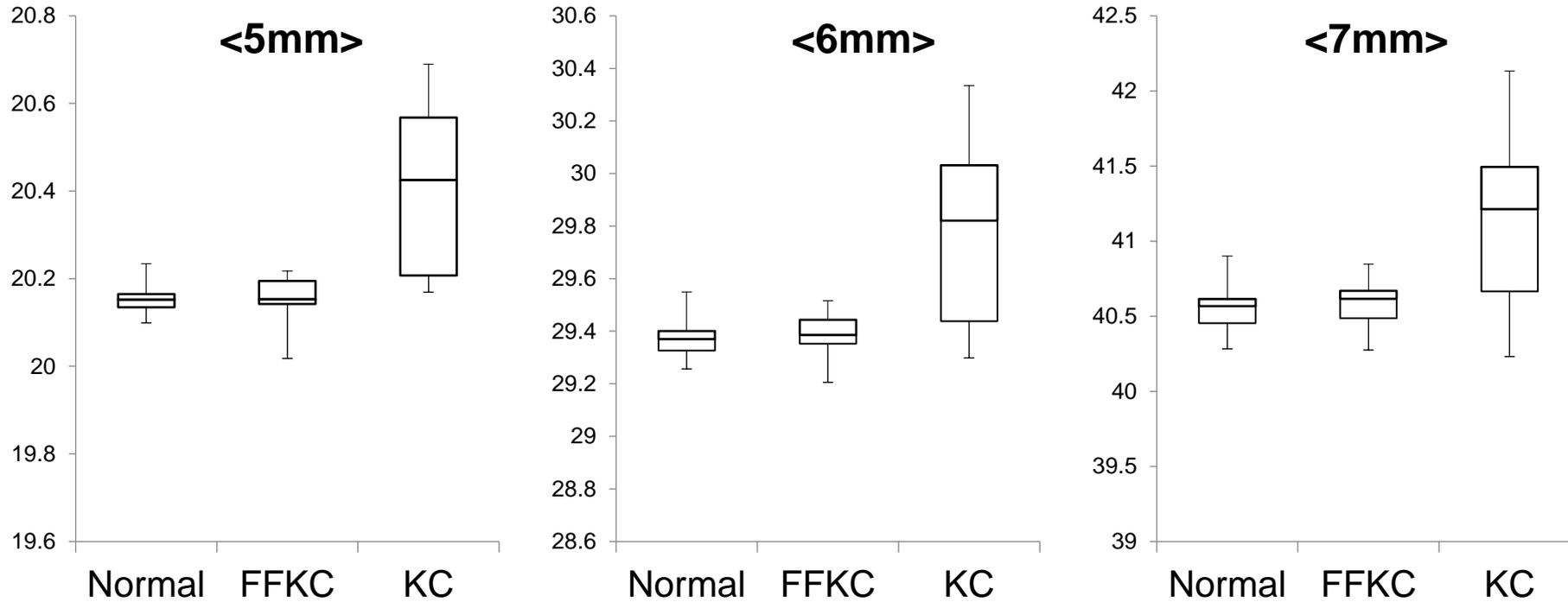
<KC Eye>



27 years, male, Let eye

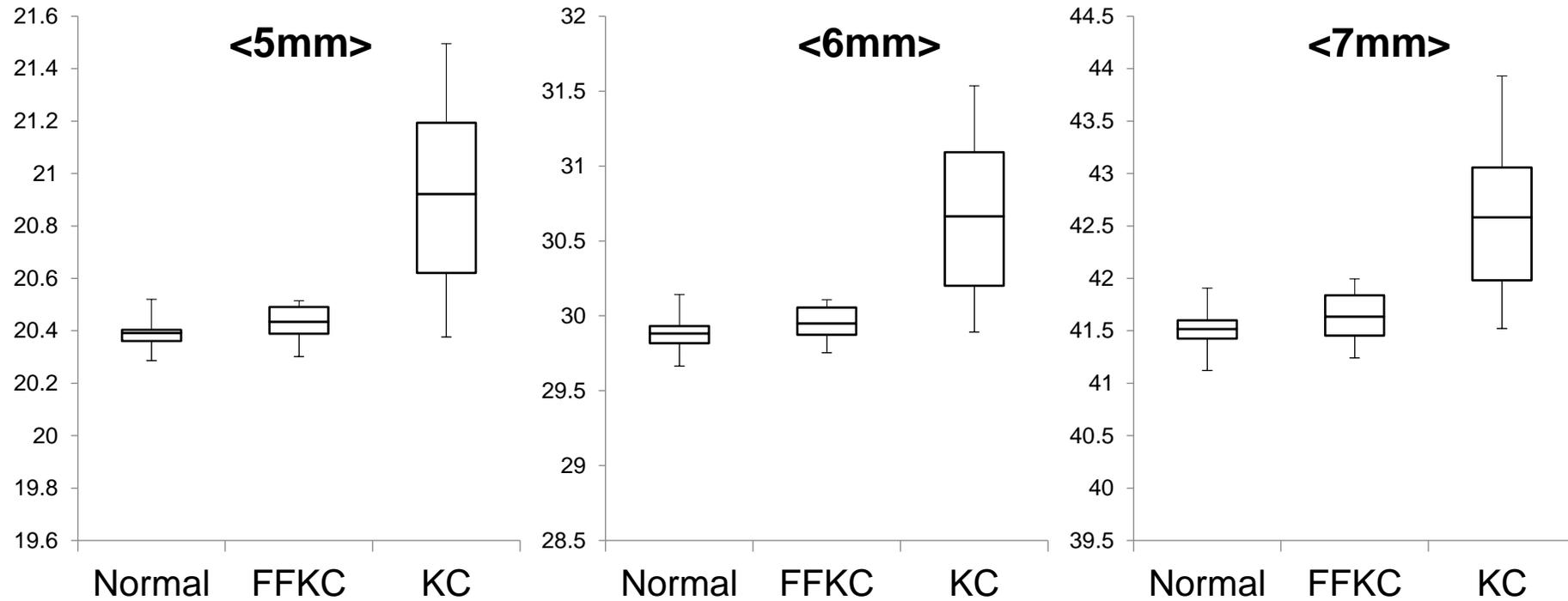
	Normal	FFKC	KC
角膜前面 表面積 (central-5mm), (mm ²)	20.149	20.145	20.190
角膜後面 表面積 (central-5mm), (mm ²)	20.374	20.397	20.609

角膜前面 表面積(As)



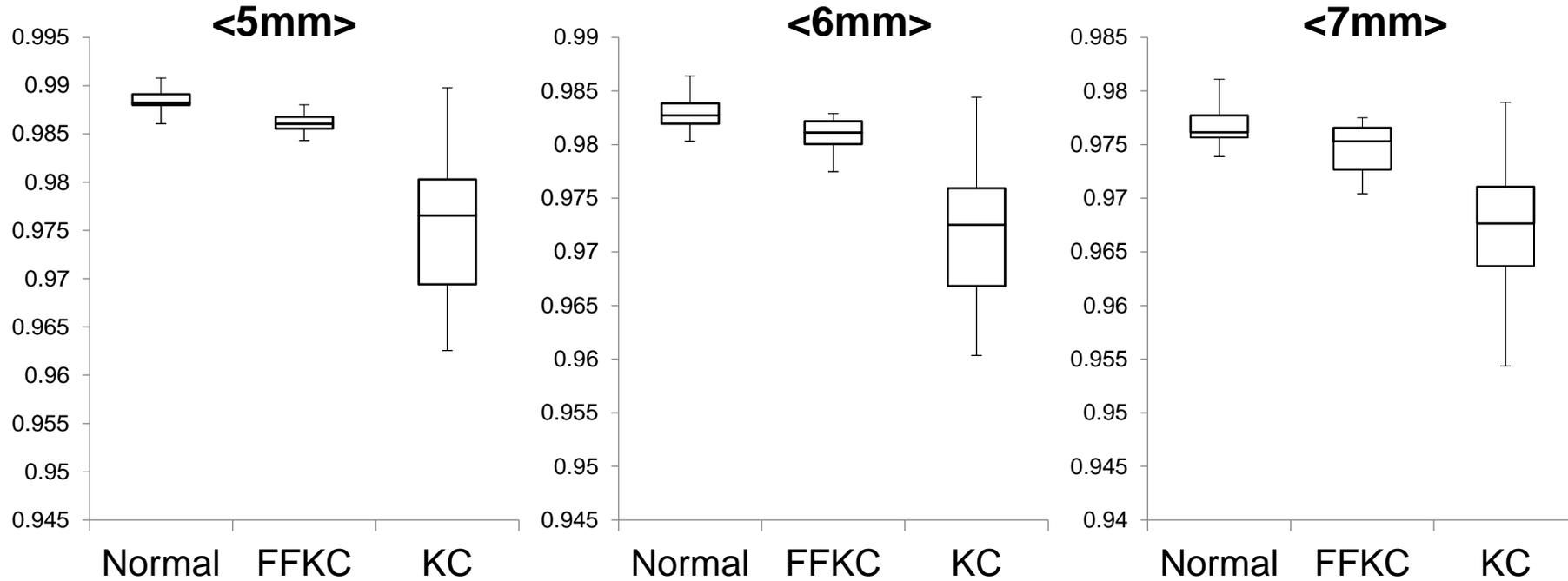
	Normal(n=25)	FFKC(n=14)	KC(n=23)	N vs FFKC	N vs KC
5mm (mm ²)	20.154	20.147	20.402	0.63	P < 0.01
6mm (mm ²)	29.370	29.380	29.796	0.41	P < 0.01
7mm (mm ²)	40.545	40.579	41.194	0.33	P < 0.01

角膜後面 表面積(Ps)



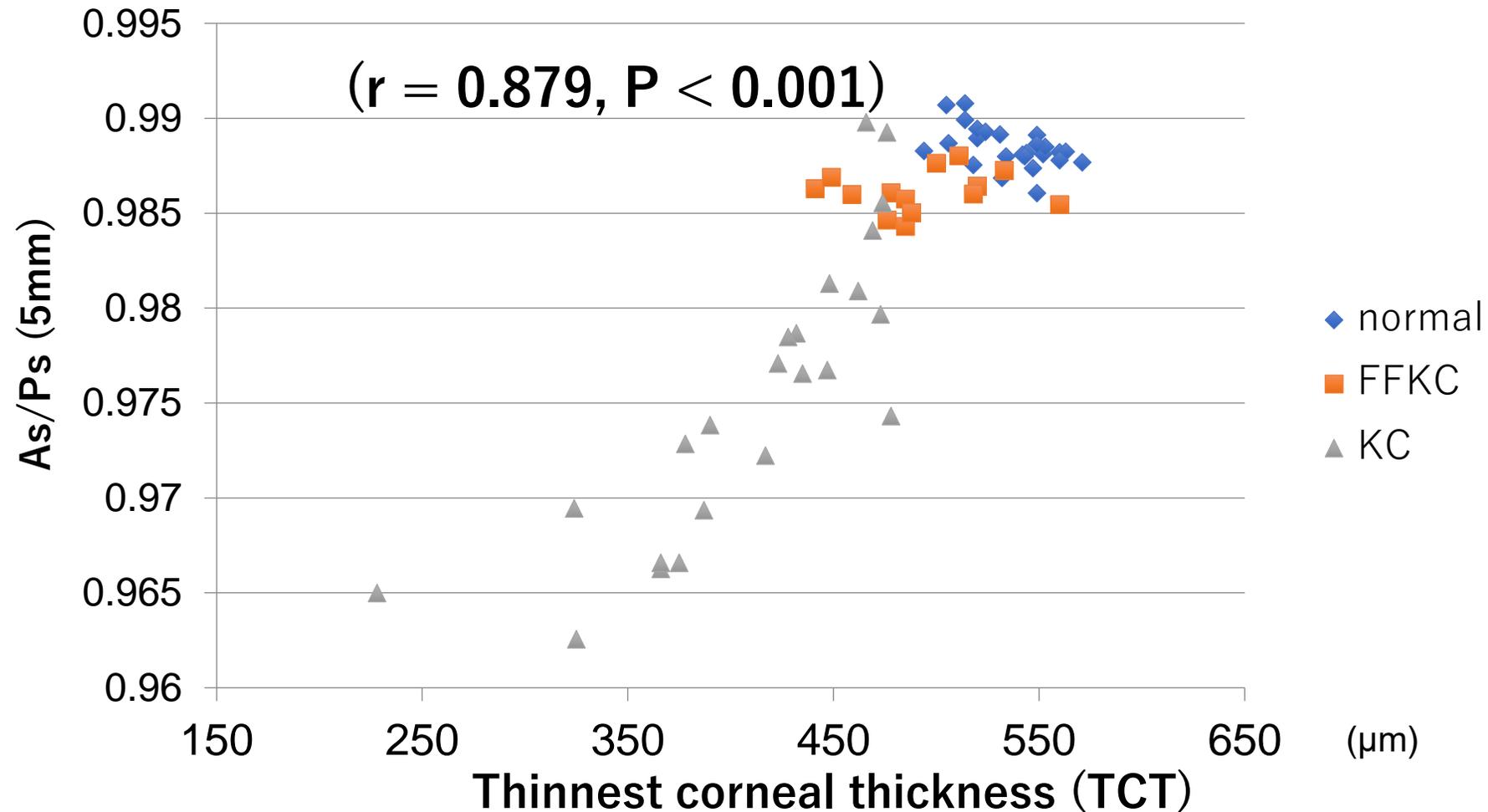
	Normal(n=25)	FFKC(n=14)	KC(n=23)	N vs FFKC	N vs KC
5mm (mm ²)	20.389	20.430	20.917	P = 0.06	P < 0.01
6mm (mm ²)	29.881	29.953	30.662	P = 0.07	P < 0.01
7mm (mm ²)	41.513	41.642	42.592	P = 0.13	P < 0.01

角膜前面後面 表面積比(A_s/P_s)



	Normal(n=25)	FFKC(n=14)	KC(n=23)	N vs FFKC	N vs KC
5mm (mm ²)	0.989	0.986	0.976	$P < 0.01$	$P < 0.01$
6mm (mm ²)	0.983	0.981	0.972	$P < 0.01$	$P < 0.01$
7mm (mm ²)	0.977	0.975	0.967	$P = 0.04$	$P < 0.01$

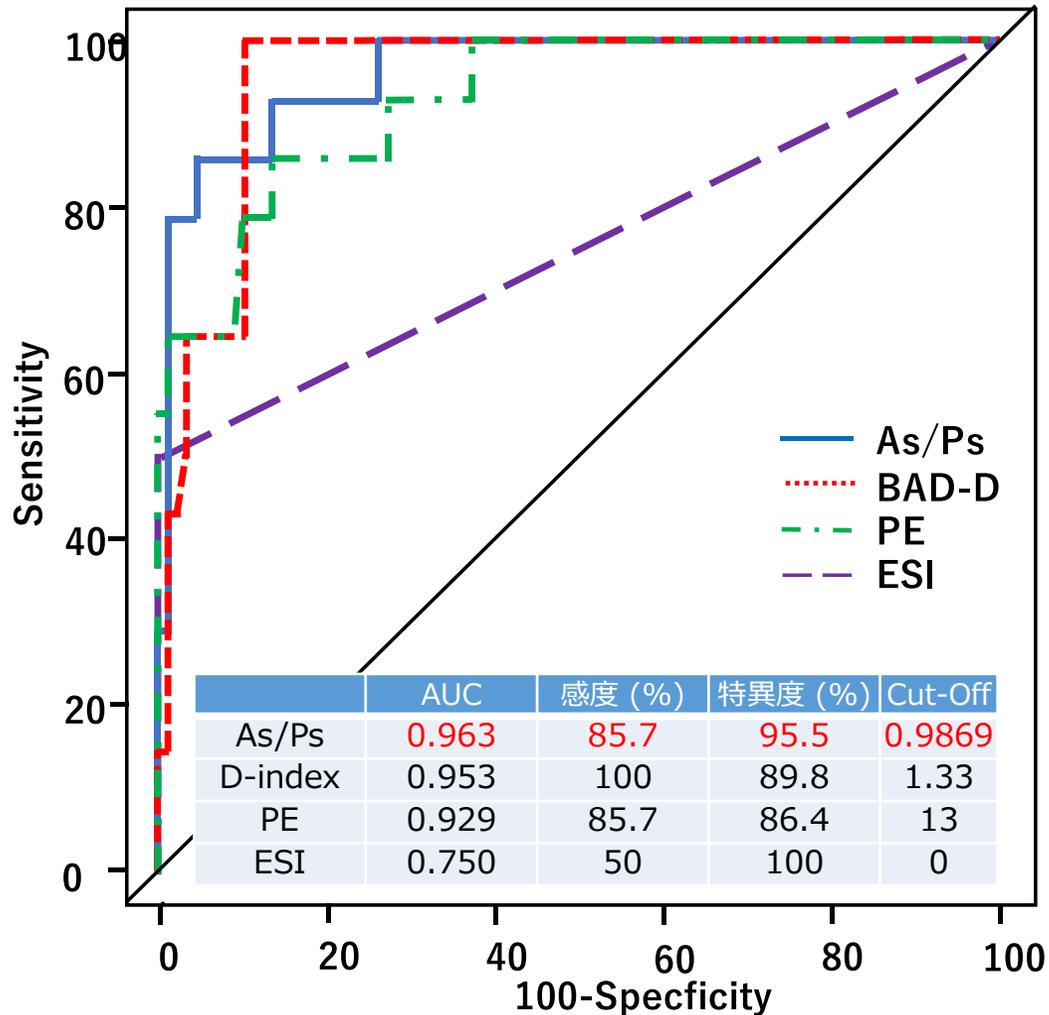
The correlation between As/Ps and TCT



使用したIndex

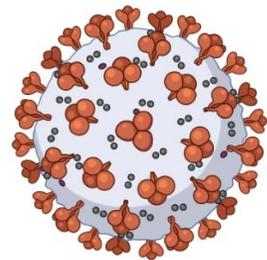
CASIA	
角膜前後 表面積	Anterior & Posterior Surface Area (A_s , P_s)
角膜前後 表面積 比	A_s/P_s
角膜後面 Elevation値	Posterior Elevation Values (PE)
エクタジア・スクリーニング	the ectasia screening index (ESI)
ペンタカム HR	
Back Difference Elevation	BDE
the maximum Ambrosio relational thickness	ARTmax
BAD-D	the Belin/Ambrosio display enhanced ectasia total derivation value (D-index)

AU-ROC



	Index	AU-ROC	95%CI
CASIA	Ks	0.560	0.379-0.742
	Kf	0.436	0.236-0.636
	CTmin	0.823	0.676-0.969
	As	0.468	0.271-0.666
	Ps	0.730	0.543-0.927
	As/Ps	0.963	0.92-1.00
	PE	0.929	0.893-0.996
	ESI	0.750	0.614-0.886
ペンタカム	BDE	0.761	0.608-0.914
	ARTmax	0.877	0.763-0.99
	BAD-D	0.953	0.915-0.992





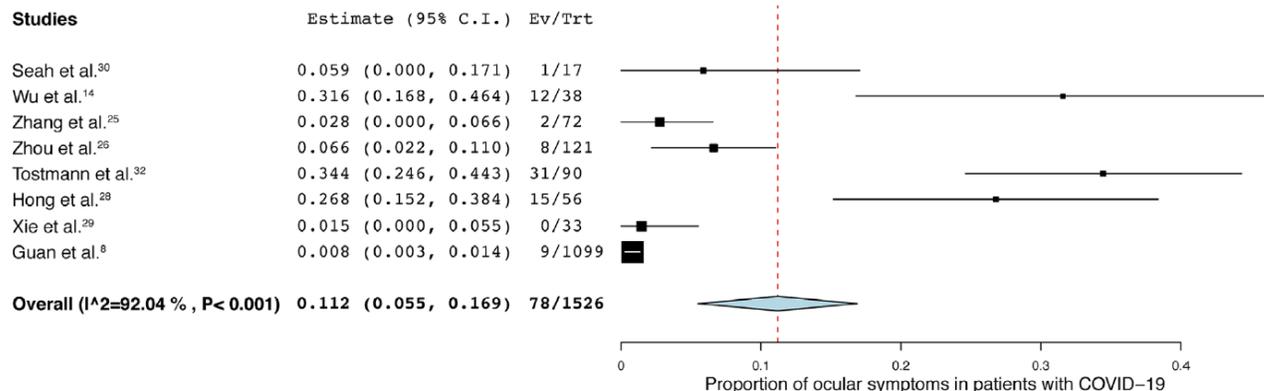
COVID-19の眼症状

Ocular surface

角結膜炎 (86.4%)、眼痛、ドライアイ、結膜浮腫、上強膜炎、移植後拒絶反応

12.5%に眼症状が先に出現

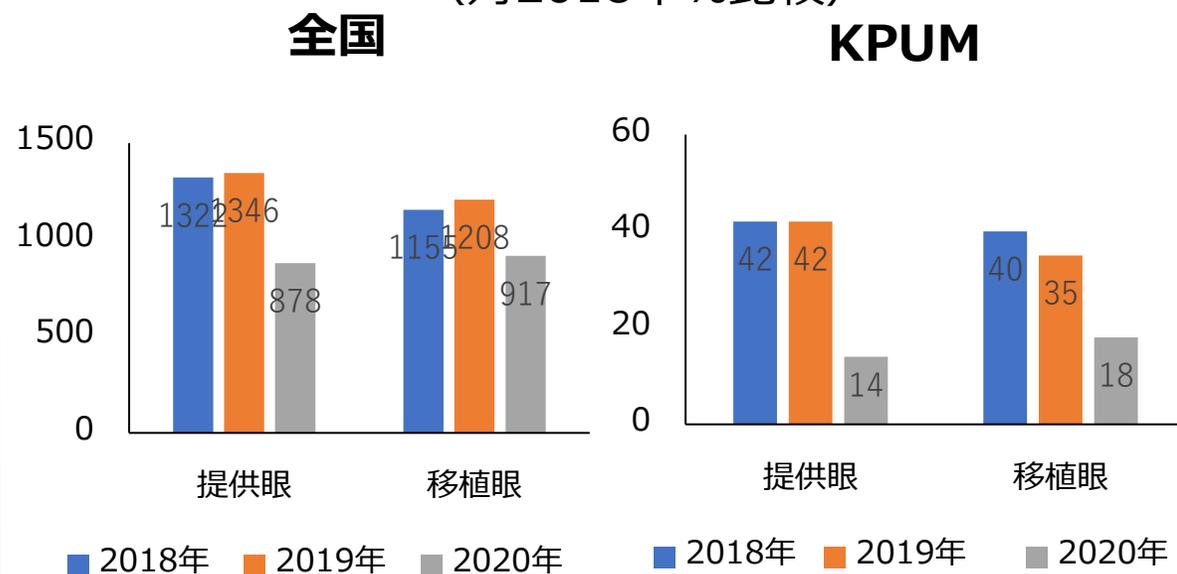
- 眼症状の出現：0.8-11.2%



Retina

BRVO/CRVO、硝子体出血、飛蚊症、acute macular neuroretinopathy (AMN)、真菌性眼内炎、視神経梗塞、脳動脈閉塞など

2018~2020移植眼と提供眼数年次推移
(対2018年%比較)



Strategies for Unmet medical needs



診断法

- 診断機器の開発
- 診断アルゴリズム



薬物療法

- 抗菌・ウィルス剤
- 抗炎症剤
- 抗アレルギー剤
- ドライアイ治療剤
- 眼圧下降剤
- 抗VEGF剤



手術



- 術式の開発
- 手術器具の開発
- 移植治療
- 再生医療

耐性菌

• メチシリン耐性菌

- MRSA (黄色ブドウ球菌)
- MR-CNS (コアグララーゼ陰性ブドウ球菌)
- MRSE (表皮ブドウ球菌)

• キノロン耐性菌

- キノロン耐性MSSA (メチシリン感受性)
- キノロン耐性CNS
- キノロン耐性コリネバクテリウム

医療従事者



鼻腔MRSA保菌率の比較

	陽性	陰性	保菌率(%)
眼科医療従事者 (KPUM+BEC)	4	74	5.1
一般高齢者* (高知市 町田病院)	3	292	1.0

$p = 0.00374$

Fisherの直接確率検定

*星ら 2010年 第114回日本眼科学会総会
北澤ら あたらしい眼科 28(5):689-692, 2011

MRSA保菌のリスク因子

屈折矯正手術目的にバプテスト眼科クリニックを受診した患者120例

	MRSA (+)	MRSA (-)	
患者数	2	118	
アンケート回収	2	82	
平均年齢 (歳)	33.5	33.2	NS**
男性	1	33	NS*
職業	医療従事者	13	P = 0.03*
職業 (同居家族)	医療従事者	13	P = 0.03*
喫煙歴	0	37	-
アトピー性皮膚炎	2	14	P = 0.03*
喘息	0	10	-
コンタクトレンズ使用歴	1	68	NS*

医療従事者とアトピー性皮膚炎の既往には注意が必要

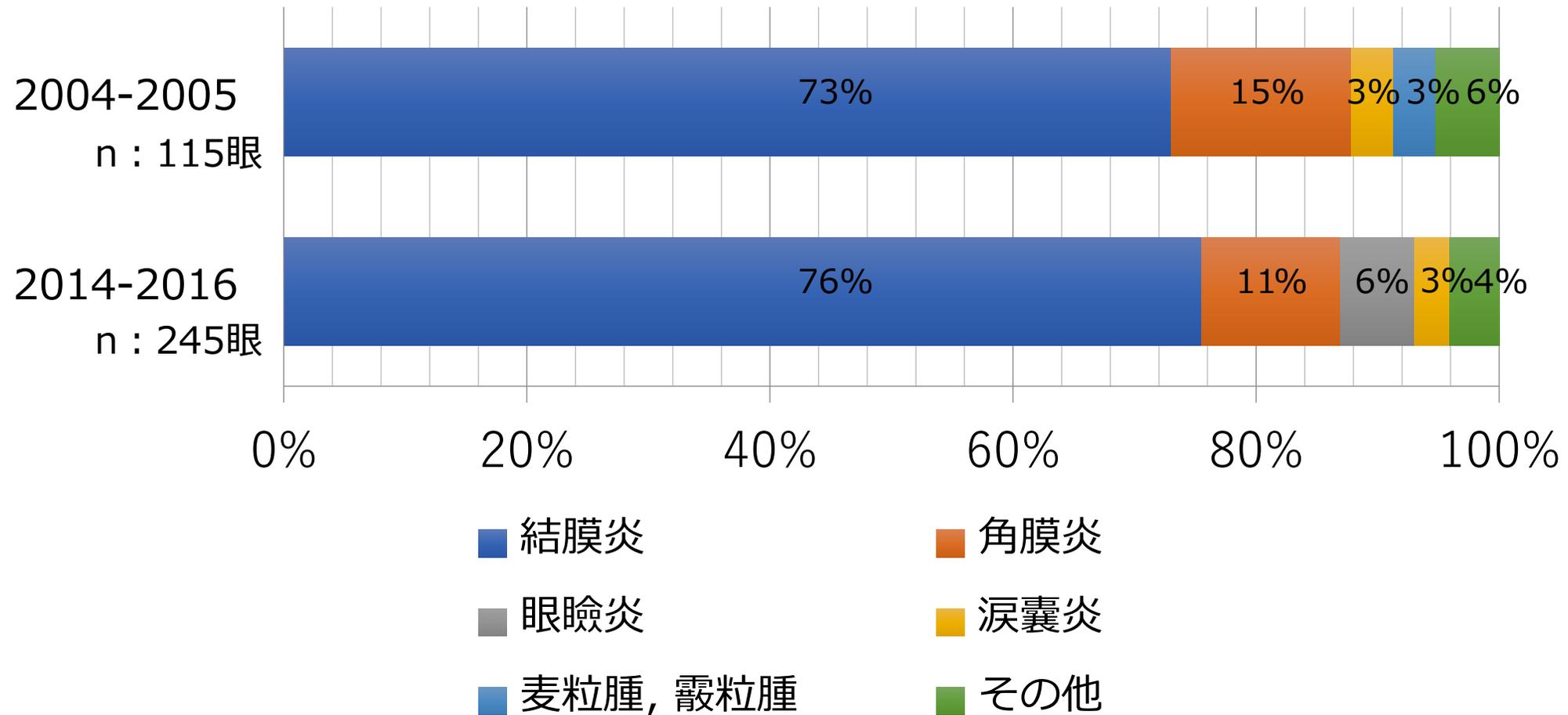
コリネバクテリウム

- グラム陽性桿菌
 - *Corynebacterium diphtheriae*
 - *Corynebacterium ulcerans*
 - ウシの常在菌。
 - ヒトにジフテリア様症状を起こす人獣共通感染症の起因菌。
- ***Corynebacterium macginleyi***
 - 眼表面に常在しているコリネの最優位菌種
- ***Corynebacterium oculi***
 - 新種

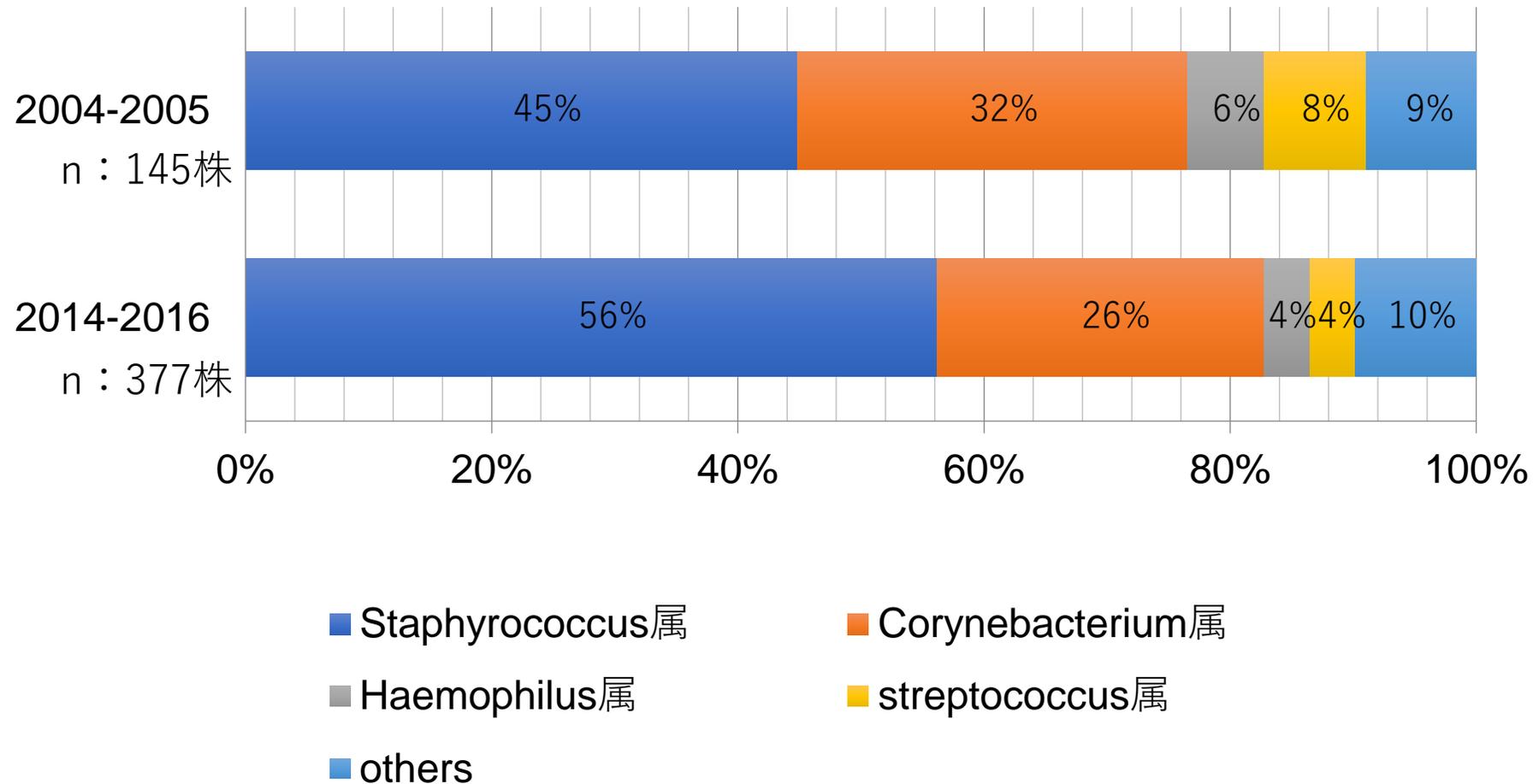


弱毒菌

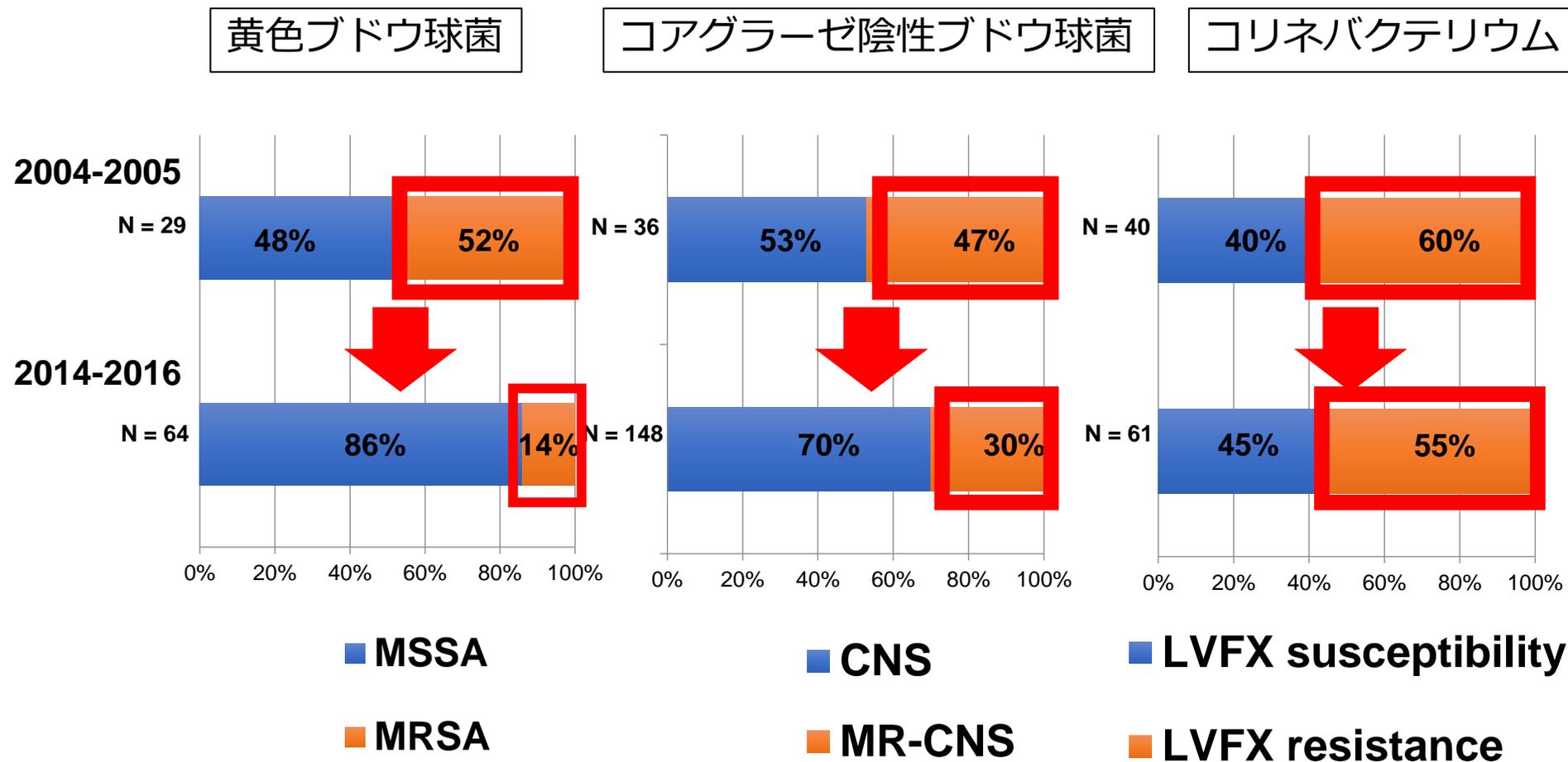
過去10年間の眼表面感染症の検出菌の推移



検出株の内訳

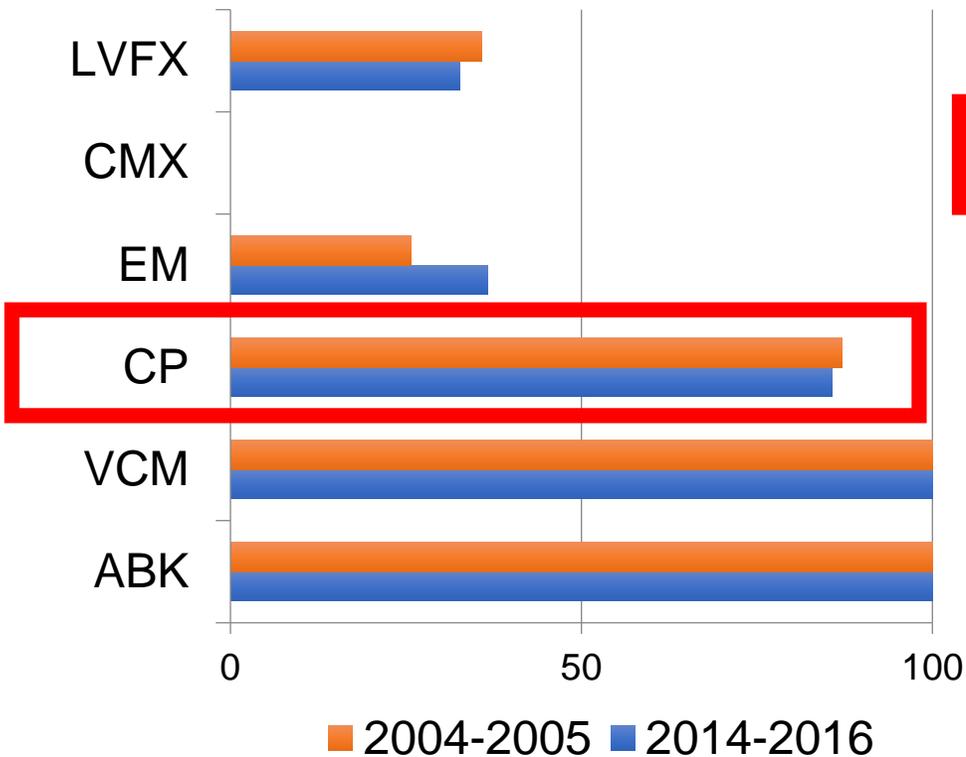


過去10年間の検出株の変化

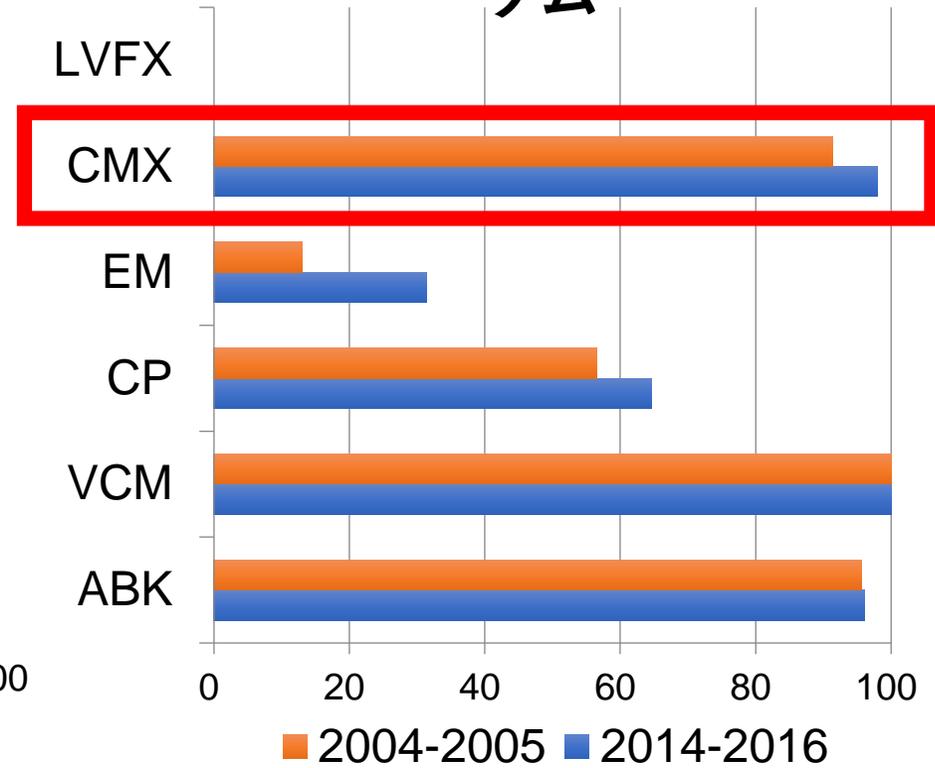


耐性菌の薬剤感受性

MRSA / MR-CNS



キノロン耐性コリネバクテリウム



LVFX : レボフロキサシン、CMX : セフメノキシム、CP:クロラムフェニコール

小括

- 感染の疾患背景、検出株の内訳は10年前と概ね変化がなかった。
- 10年でMRSA/MR-CNSの検出率は減少していたが、レボフロ耐性コリネバクテリウムは横ばいであった
- MRSA/MR-CNSにはクロラムフェニコールが有効である一方、レボフロ耐性コリネバクテリウムにはセフメノキシムが有効であった

角膜移植後には真菌感染が多い

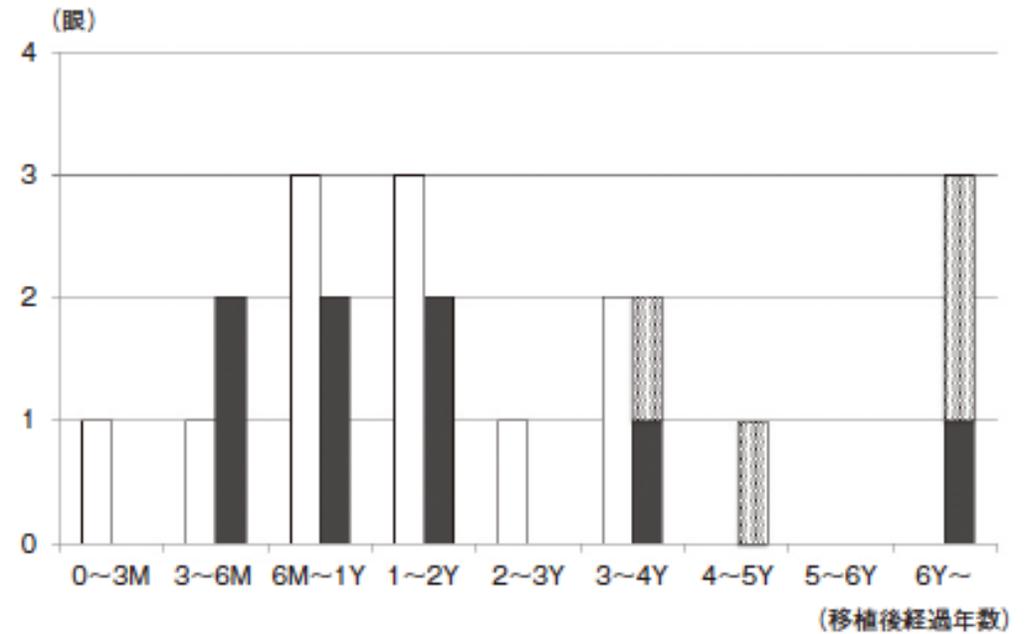
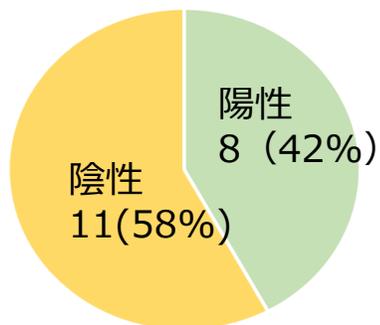


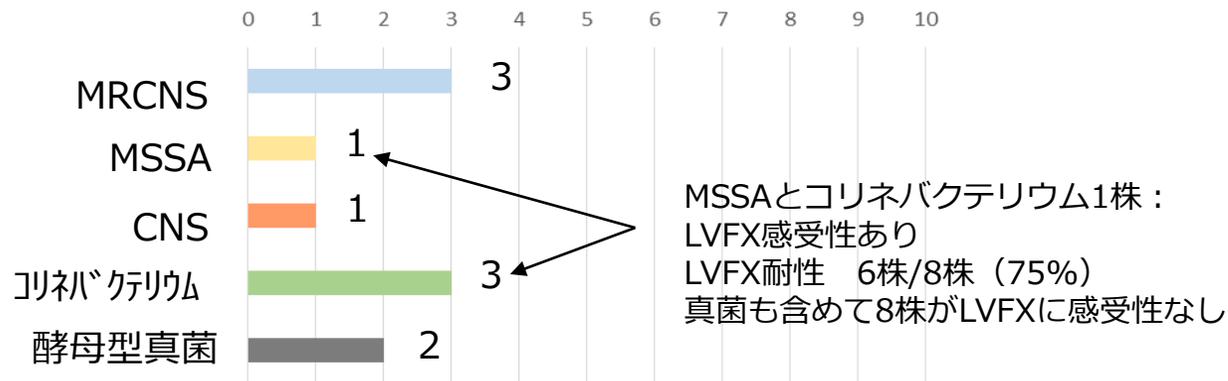
図 2 発症時期と眼数。
□：細菌感染，■：真菌感染，▨：臨床的診断，M：月，Y：年。

角膜移植後の結膜嚢・鼻前庭保菌

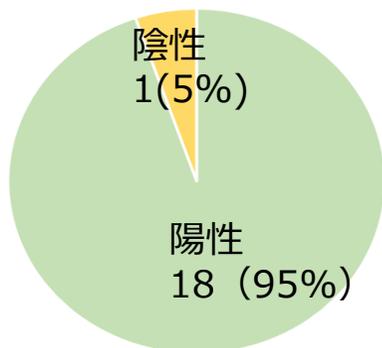
結膜嚢保菌



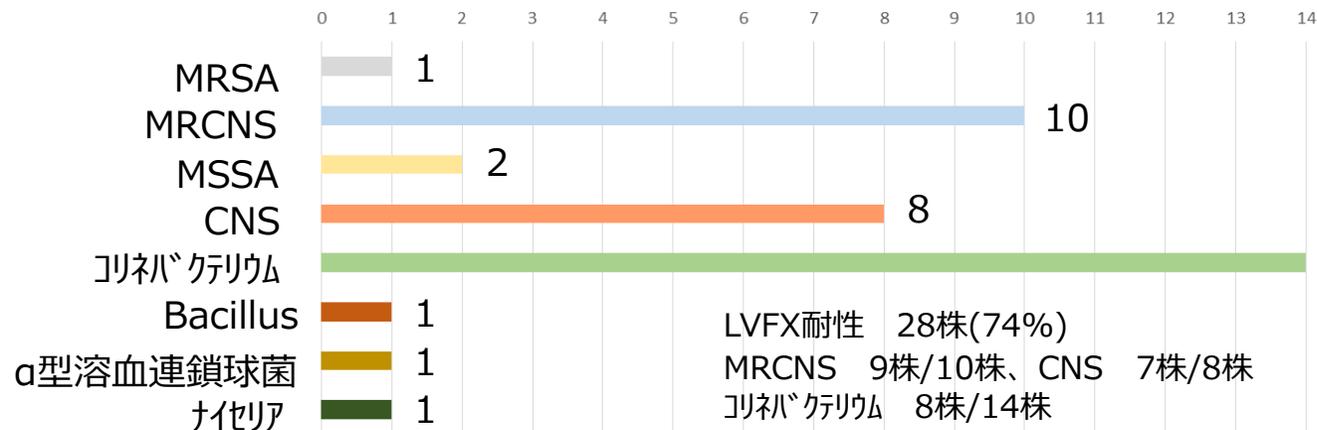
結膜嚢保菌(10株)



鼻前庭保菌

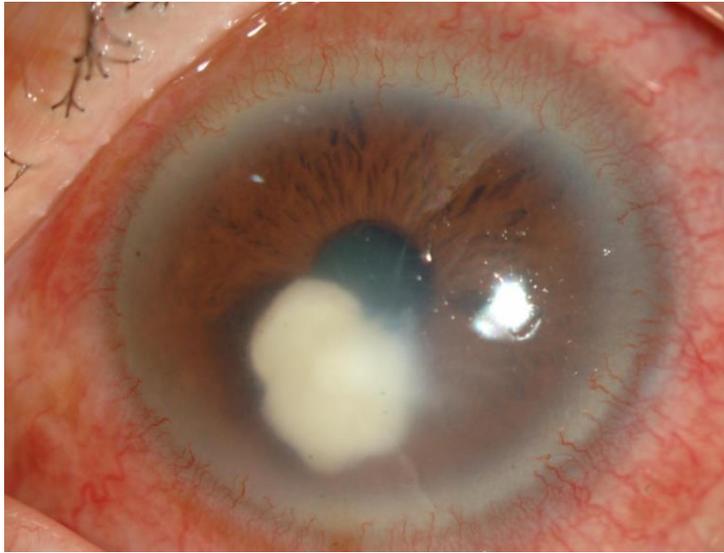


鼻前庭保菌 (38株)

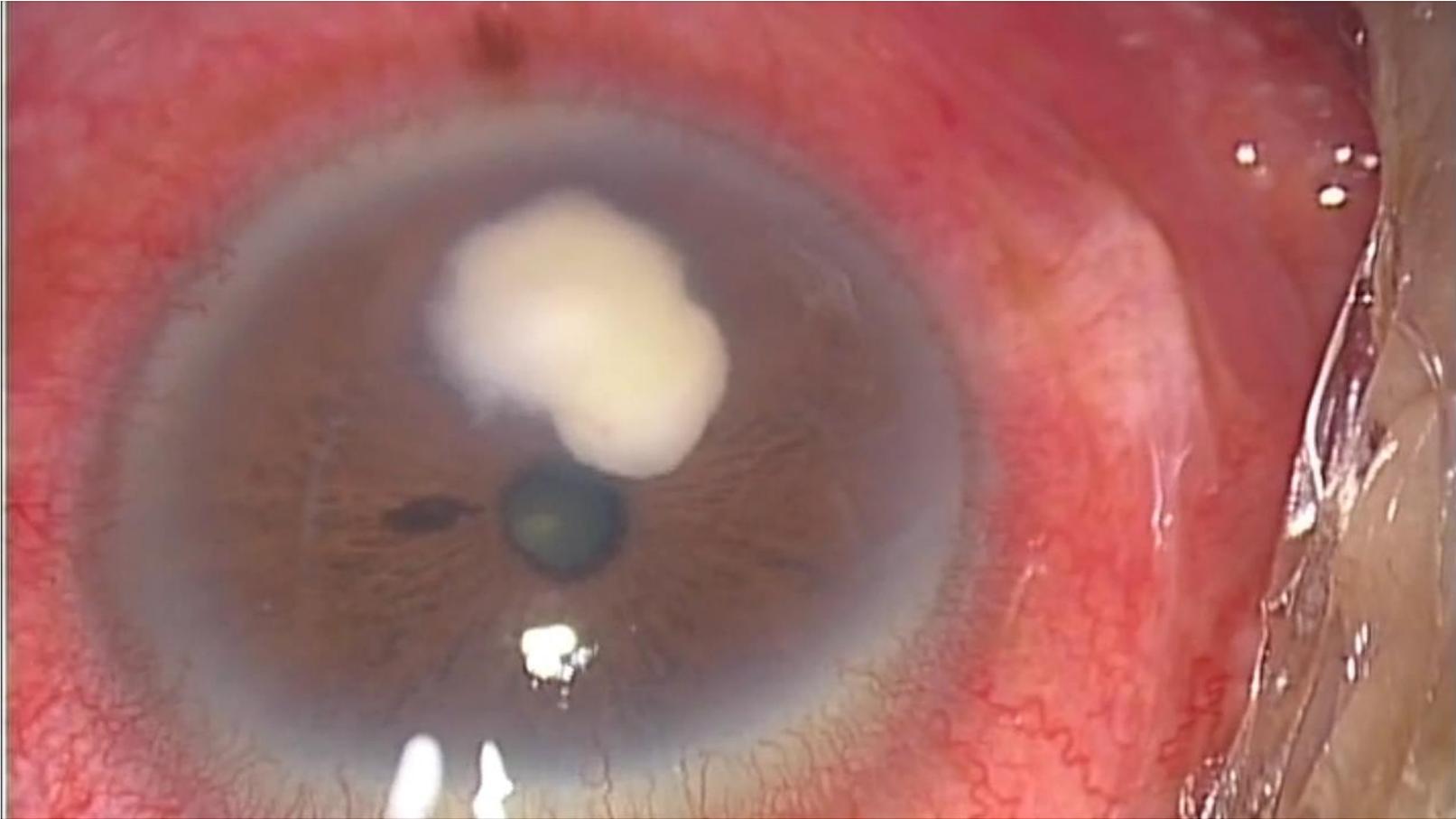
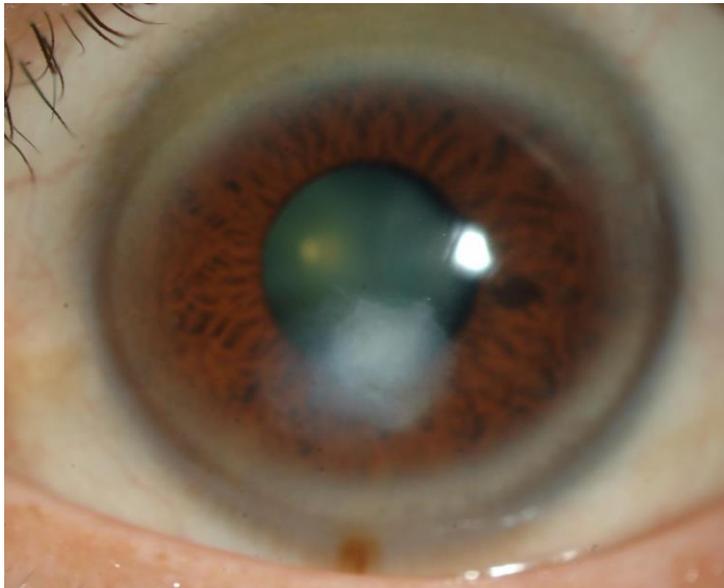


真菌性角膜炎に対する外科的治療

術前



術後



北澤耕司ら：外科的治療が奏功した真菌性角膜炎の1例. 日本眼科学会雑誌:120(9), 640-645,2016

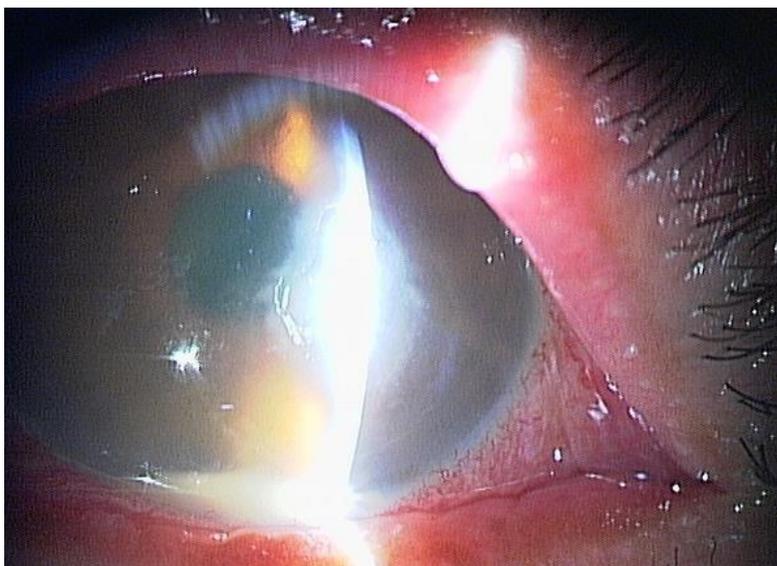
対象

京都府立医科大学附属病院にて平成25年11月から平成30年9月までに
角膜所見、角膜後面プラークおよび前房蓄膿から真菌性角膜炎が疑われ、
前房洗浄をおこなった5例5眼

Cases number	Age / sex	Laterality	Lens status
1	68/M	Left	Phakia
2	81/F	Left	Pseudophakia
3	74/F	Left	Pseudophakia
4	68/F	Left	Phakia
5	80/M	Left	Pseudophakia

症例1

- 68歳男性
- 現病歴：6月に草刈り中に**異物**が入ったため近医受診。
抗菌点眼治療を行なったが、徐々に悪化したため、7月2日に京都府立医大病院を紹介受診。
- 既往歴：**特になし**



角膜擦過物

鏡検：**細菌・真菌を検出せず**

培養：**細菌・真菌を検出せず**

点眼、内服治療を開始

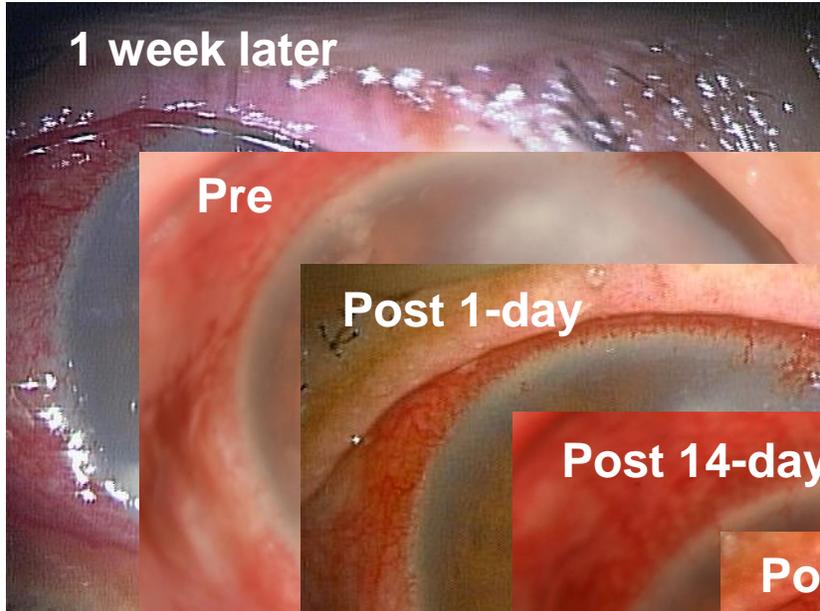
0.1%ミコナゾール点眼 6回

1%ナタマイシン眼軟膏 6回

1.5%レボフロキサシン点眼 4回

ボリコナゾール内服 400mg/日

Case 1

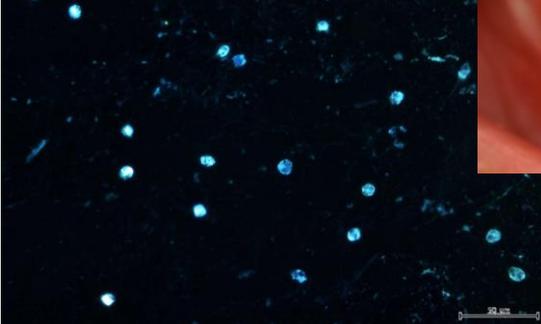


0.1%ミコナゾール点眼	6回
1%ナタマイシン眼軟膏	6回
1.5%レボフロキサシン点眼	4回
ボリコナゾール内服	400mg/日

前房洗浄

養では検出しなかったが、
三連色顕微鏡で認められた

ファンギフローラ染色

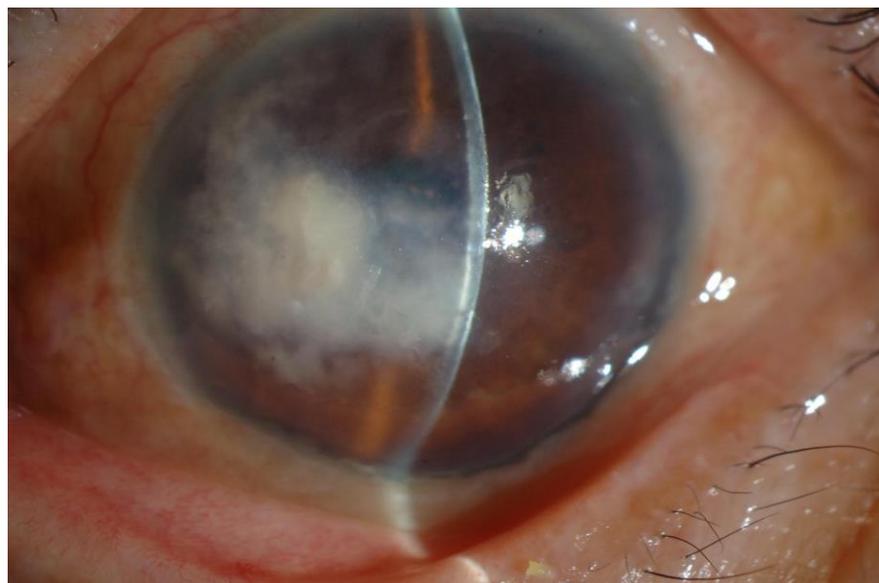


Post 1.5-months



症例4

- 68歳女性
- 現病歴：平成25年1月に左眼角膜異物除去。2月頃から視力低下を自覚しヘルペス角膜炎として治療した。一旦治癒したが、9月頃から悪化したため、11月に京都府立医大病院を紹介受診。
- 既往歴：実質型角膜ヘルペスに対しステロイド点眼を長期使用中



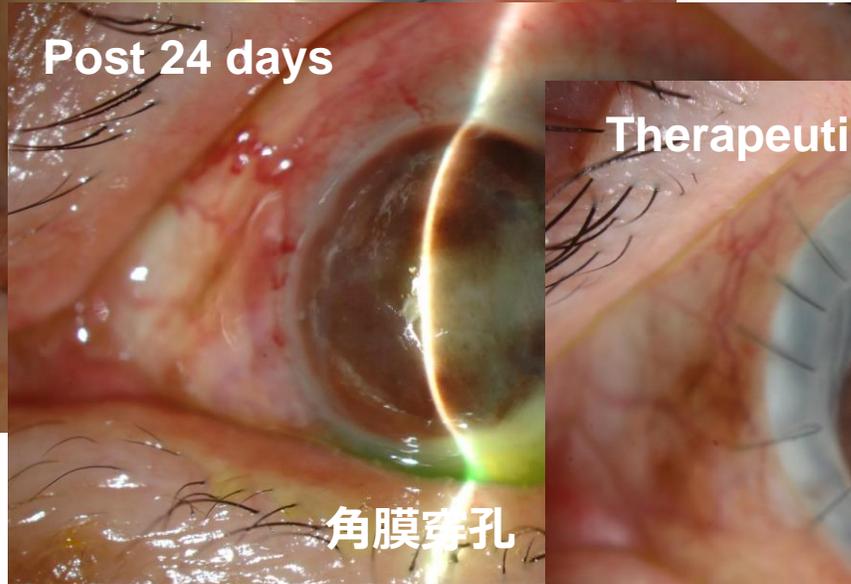
角膜擦過物

鏡検：酵母型真菌

培養：*Candida Albicans*

0.1%ミコナゾール点眼	6回
1%ナタマイシン眼軟膏	6回
1.5%レボフロキサシン点眼	4回
ポリコナゾール内服	400mg/日
バルトレックス内服	1000mg/日

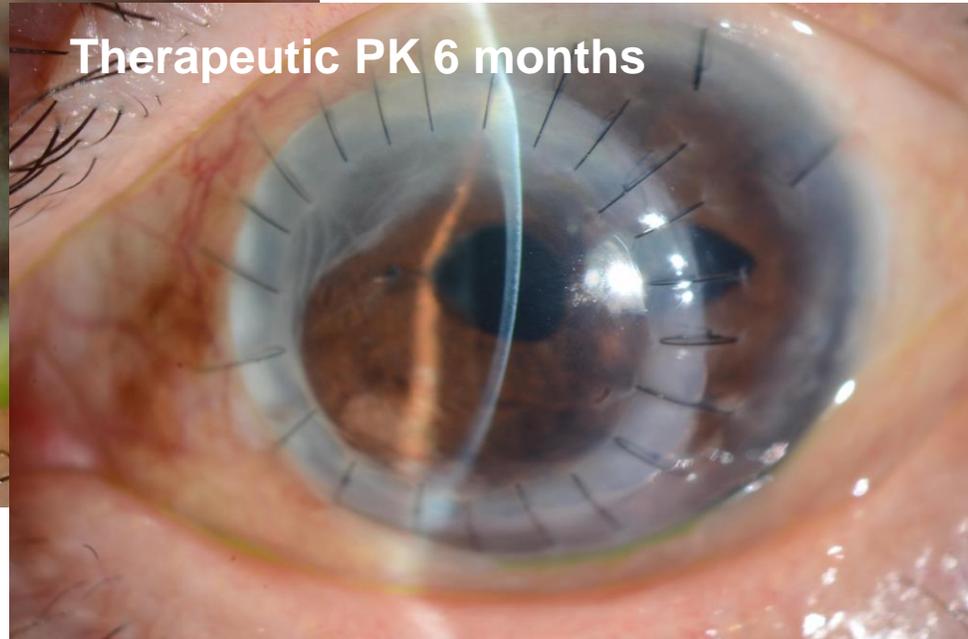
Case 4



0.1%ミコナゾール点眼	6回
1%ナタマイシン眼軟膏	6回
1.5%レボフロキサシン点眼	4回
ボリコナゾール内服	400mg/日
バルトレックス内服	1000mg/日

前房洗浄

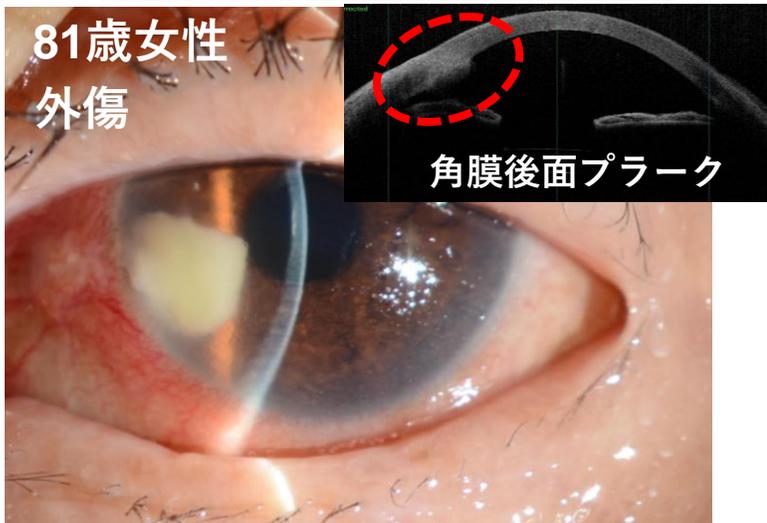
から *Candida Albicans* を検出



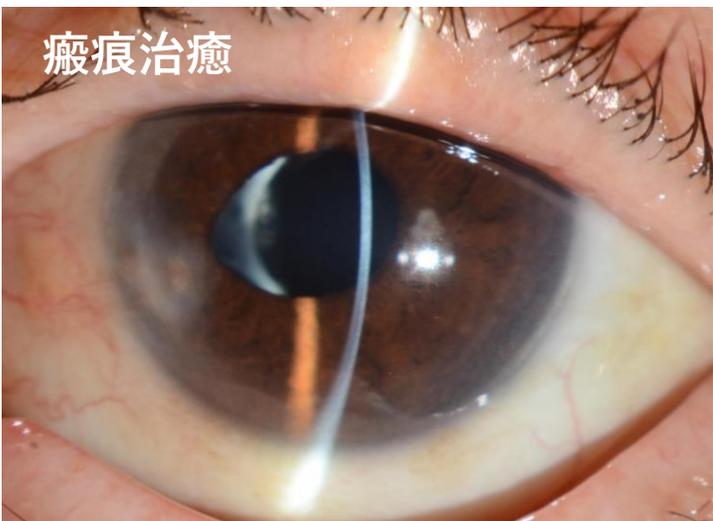
多植

症例2

81歳女性
外傷

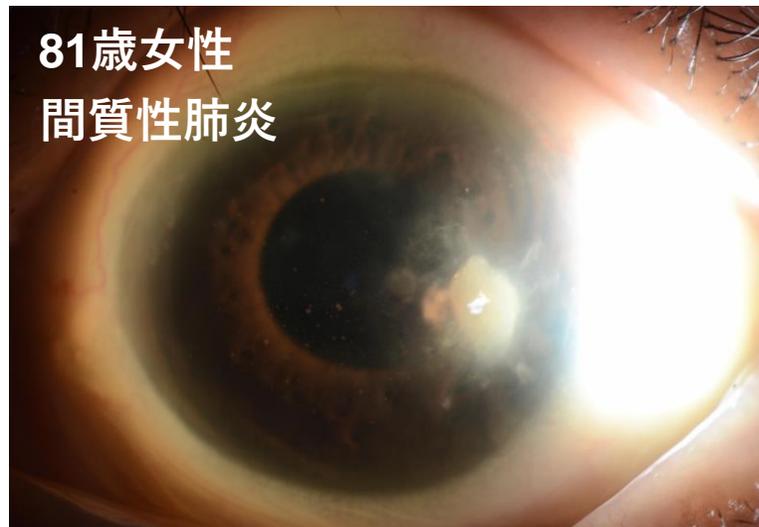


角膜擦過物: 細菌・真菌を検出せず
前房水: **Candida Albicans**

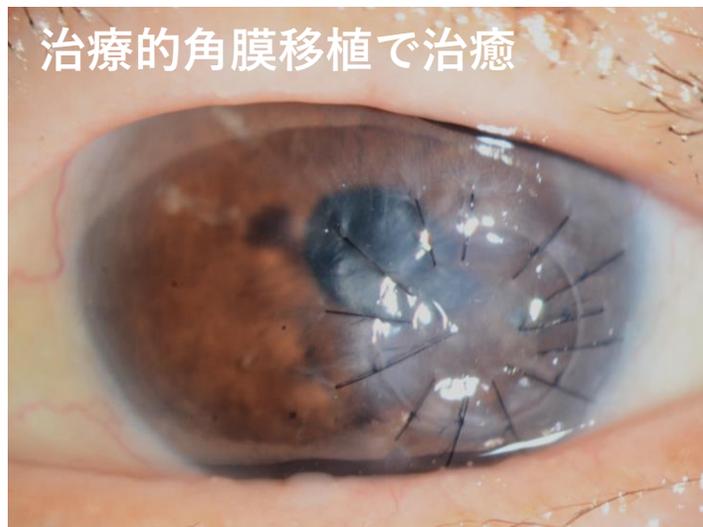


症例3

81歳女性
間質性肺炎

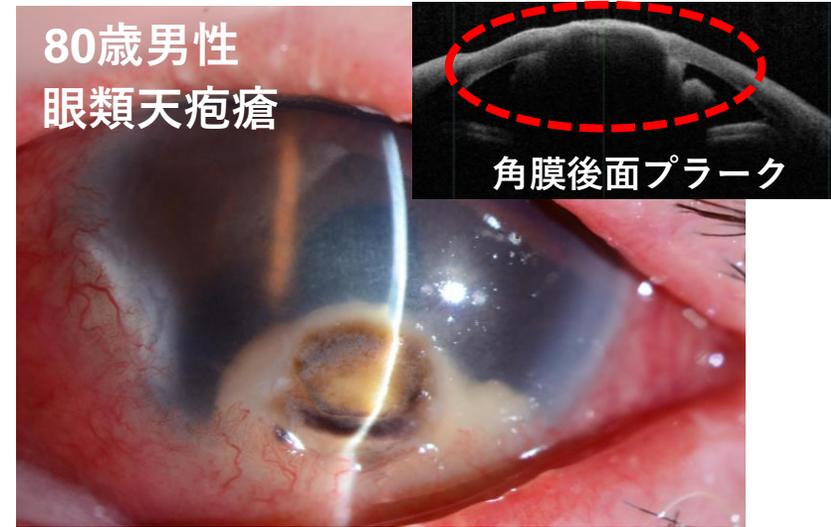


角膜擦過物: 細菌・真菌を検出せず
前房水: **Candida Albicans**

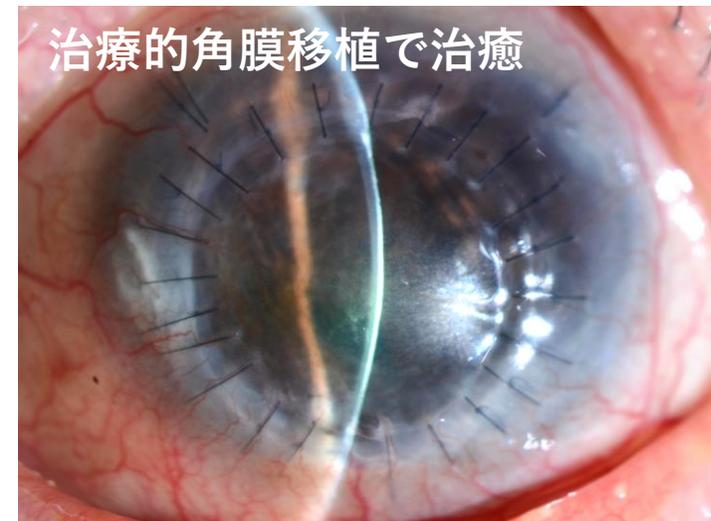


症例5

80歳男性
眼類天疱瘡



角膜擦過物: 糸状菌、**Candida sp.**
前房水: **Biatrispora mackinnonii**(糸状菌)



結果のまとめ

Case No.	Age/Sex	角膜擦過物 (鏡検/培養)	前房水 (鏡検/培養)	検出菌	転帰	背景因子
1	68/M	-	+*	unknown	Cure	外傷
2	81/F	-	+	<i>Candida albicans</i>	Cure	外傷
3	74/F	-	+	<i>Candida albicans</i>	PK	間質性肺炎
4	68/F	+	+	<i>Candida albicans</i>	PK	実質型 角膜ヘルペス
5	80/M	+	+	<i>Blastospora mackinnonii</i>	PK	眼類天疱瘡

* Negative for culture, but positive for Fungiflora Y staining

PK: penetrating keratoplasty

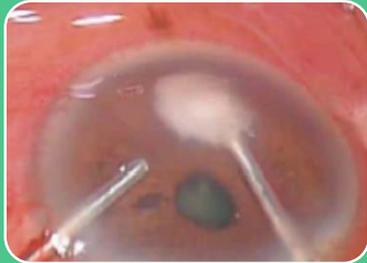
まとめ

適応



- ・ 角膜後面プラークおよび前房蓄膿を伴う症例
- ・ 抗真菌治療への反応不良例

目的



- ・ 診断率の向上¹⁾
- ・ 病巣の可能な範囲での除去

合併症



- ・ 前房もしくはは後眼部への播種拡大

1) Sridhar MS, Sharma S, Gopinathan U, *Cornea* 21(7):718-722, 2002

Strategies for Unmet medical needs



診断法

- 診断機器の開発
- 診断アルゴリズム



薬物療法

- 抗菌・ウィルス剤
- 抗炎症剤
- 抗アレルギー剤
- ドライアイ治療剤
- 眼圧下降剤
- 抗VEGF剤



手術



- 術式の開発
- 手術器具の開発
- 移植治療
- 再生医療

CiRA

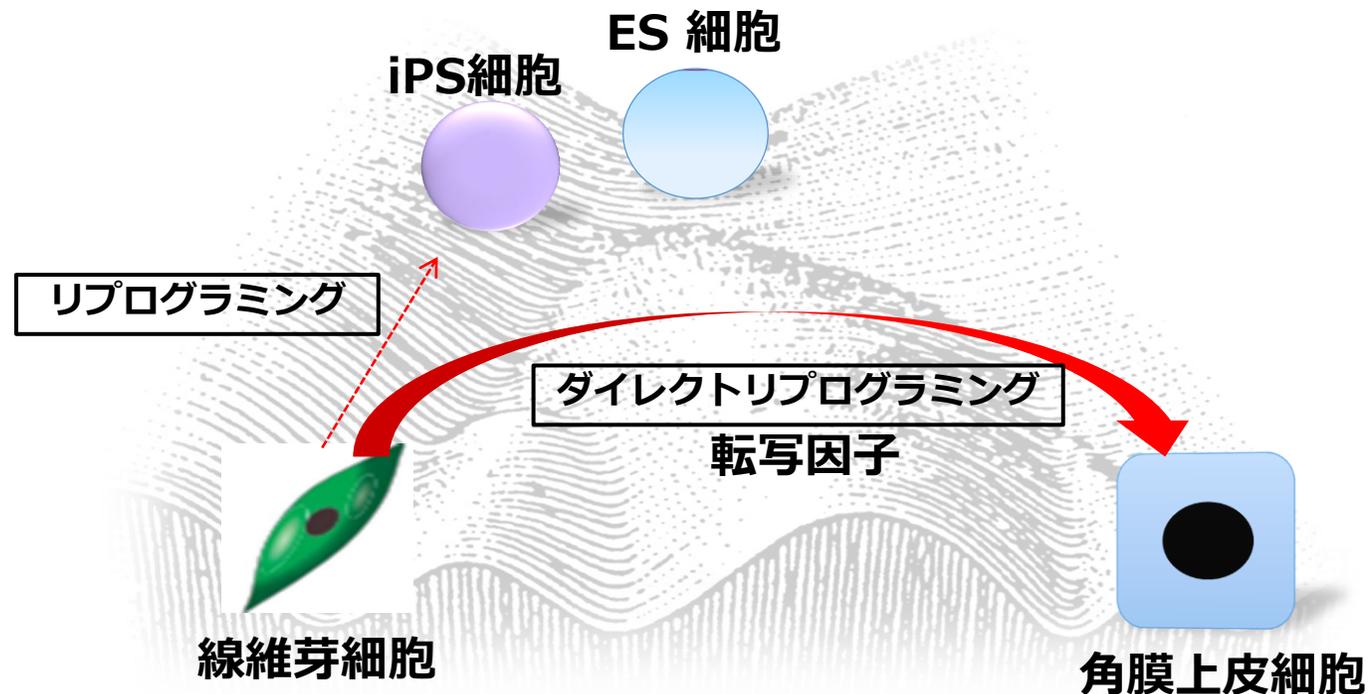
(Center for iPS cell Research & Application)



Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi¹ and Shinya Yamanaka^{1,2,*}

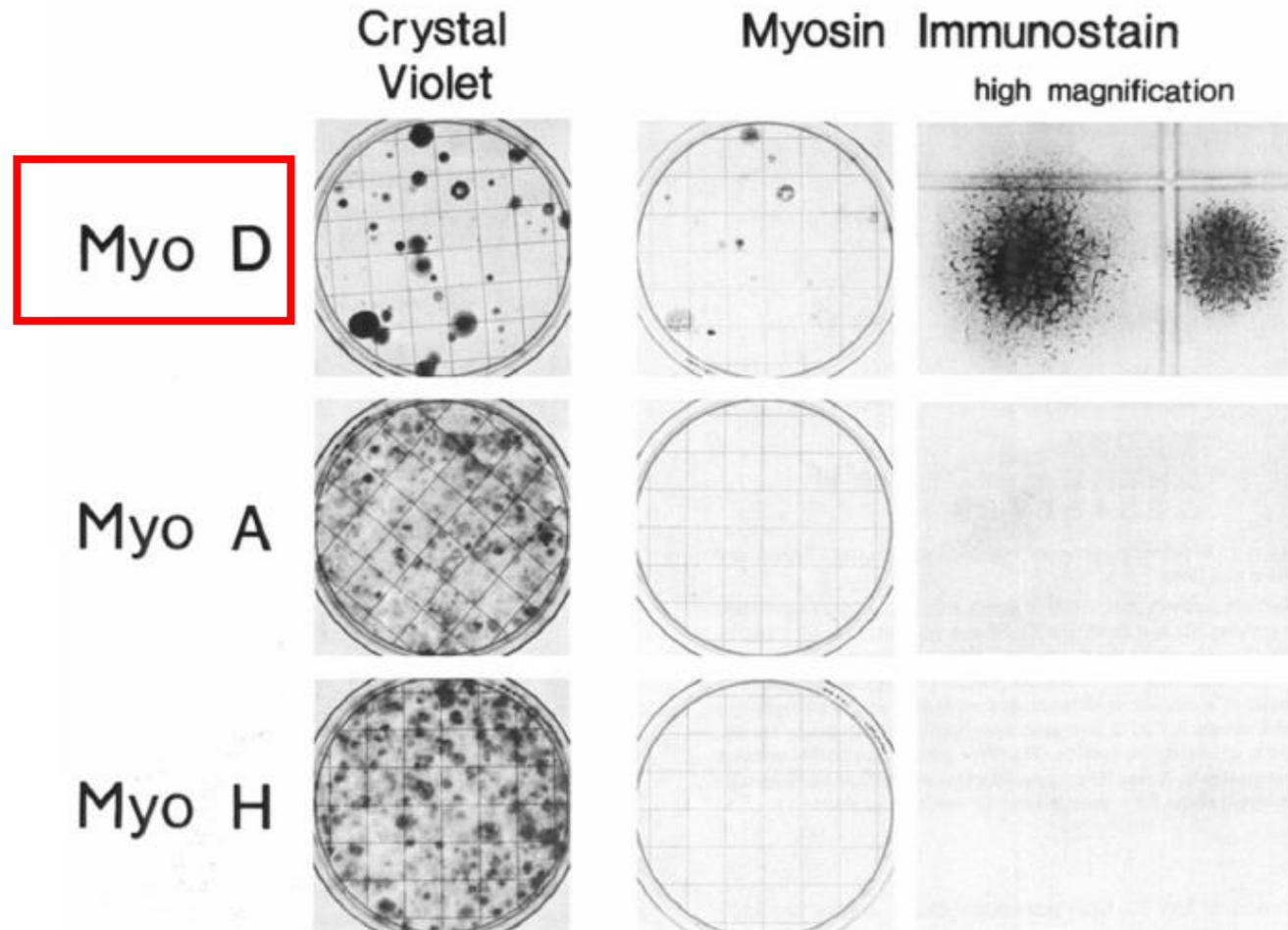
Takahashi & Yamanaka. Cell, 2006



Expression of a Single Transfected cDNA Converts Fibroblasts to Myoblasts

Robert L. Davis,*† Harold Weintraub,*
and Andrew B. Lassar*

Cell, 1987



Six "master TFs" transduction

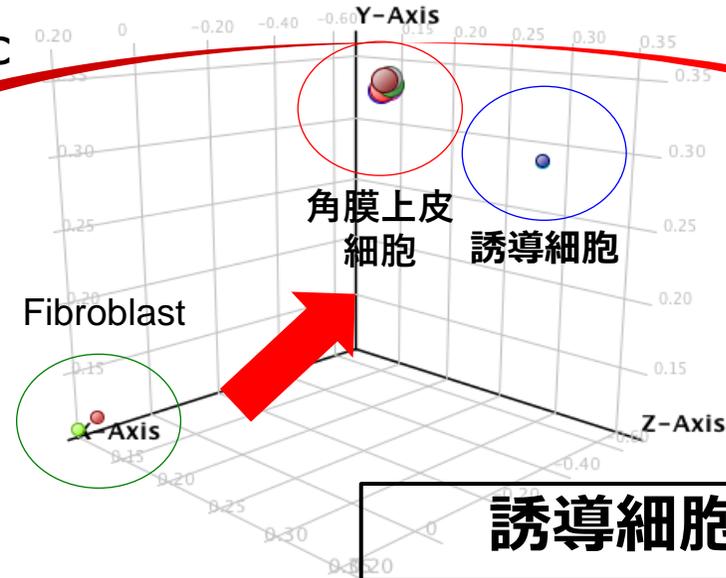
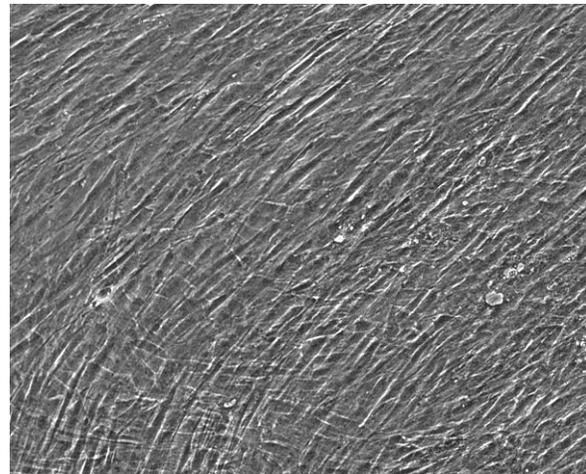
(PAX6, OVOL2, KLF4, SOX9, TP63, MYC)

(6TFs)

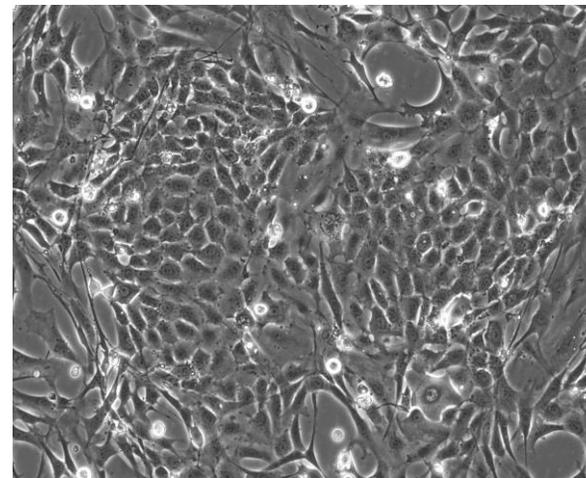
PAX6, OVOL2, KLF4, SOX9, TP63, MYC



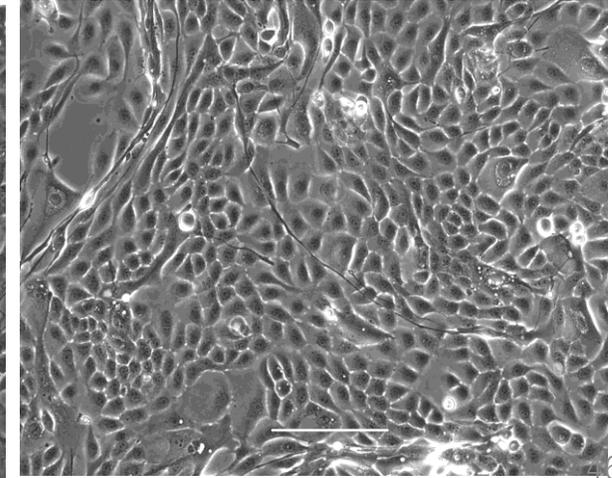
Fibroblast



誘導細胞



角膜上皮細胞



Six "master TFs" transduction

(PAX6, OVOL2, KLF4, SOX9, TP63, MYC)

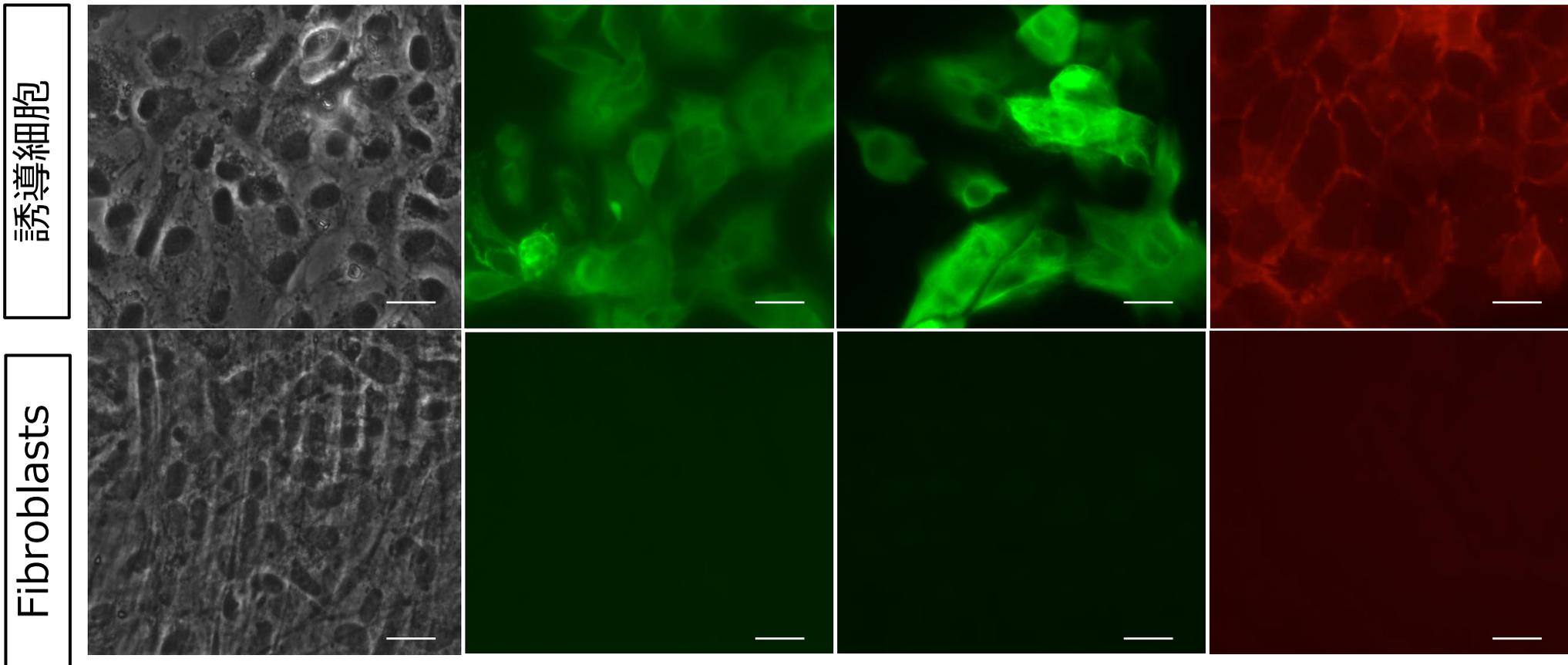
CEC-related marker

Epithelial marker

Keratin 3

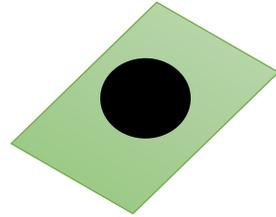
Keratin 12

E-Cadherin

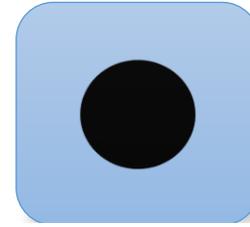


OVOL2 ノックダウン

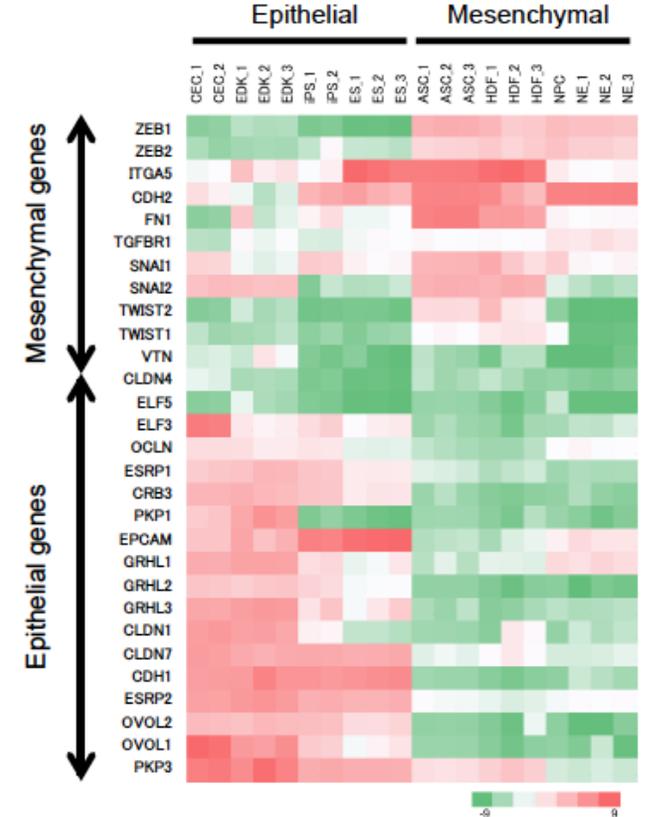
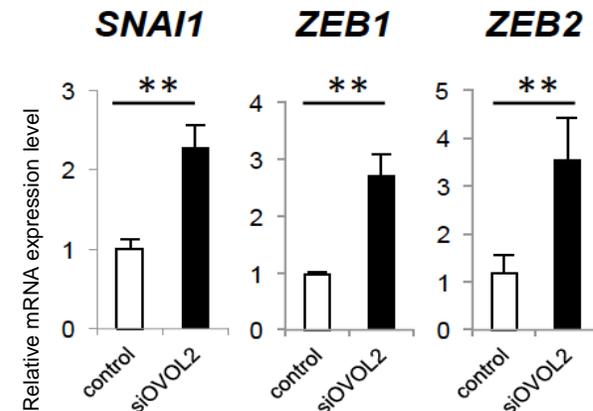
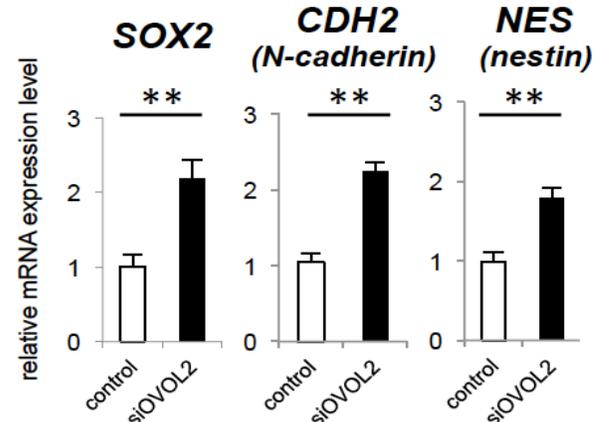
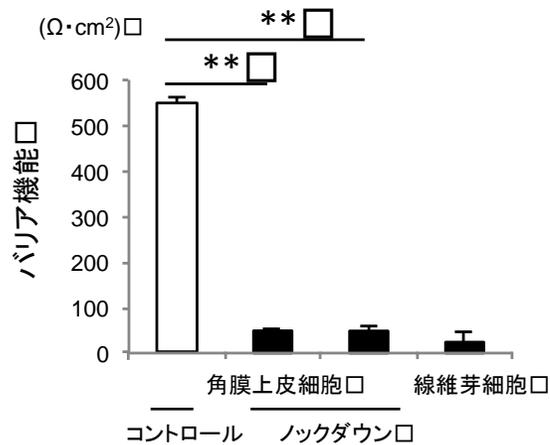
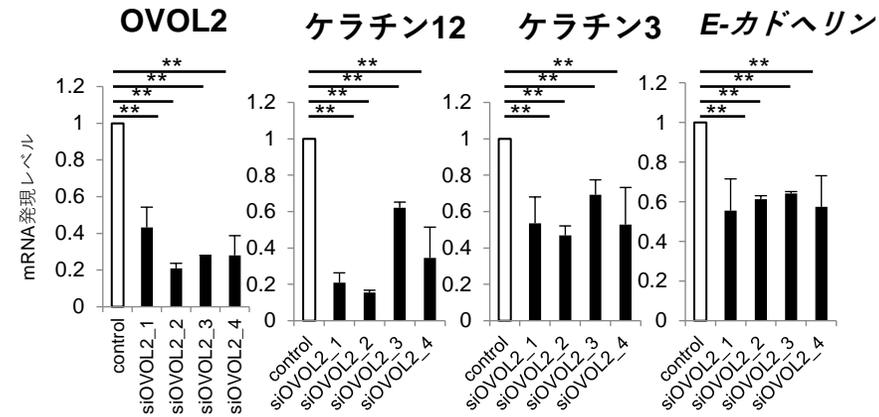
神経細胞



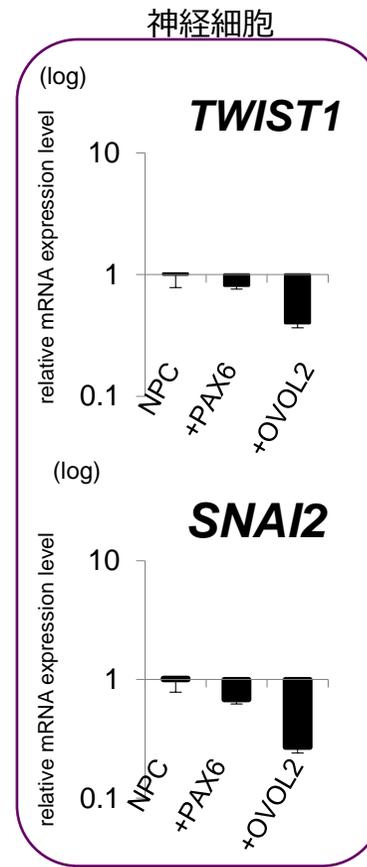
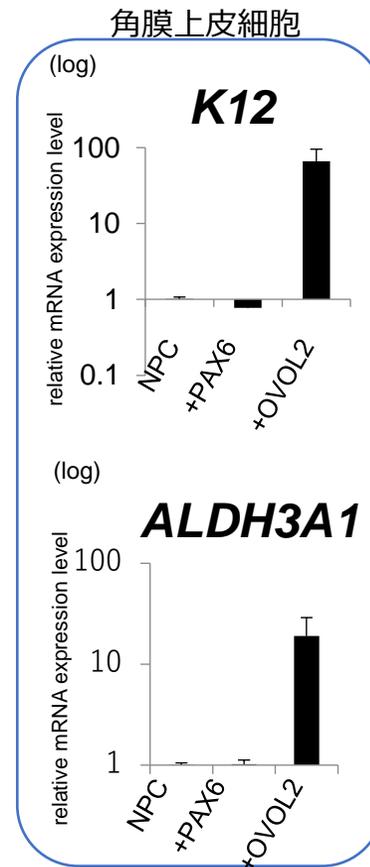
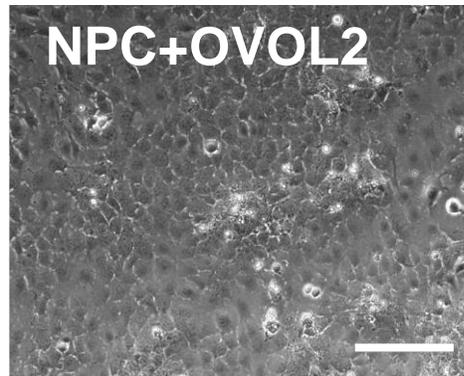
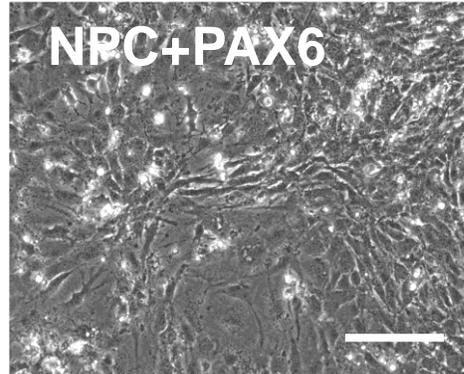
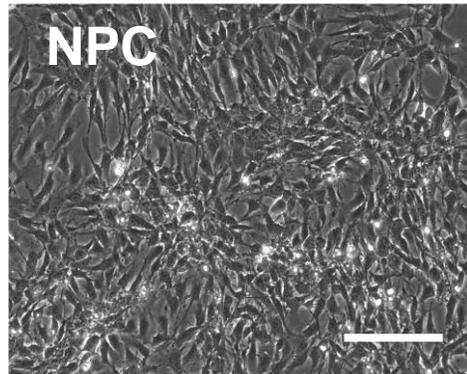
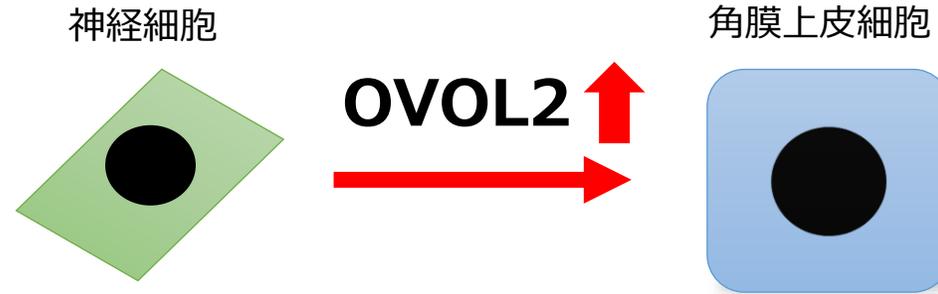
角膜上皮細胞



OVOL2 ↓



OVOL2 過剰発現

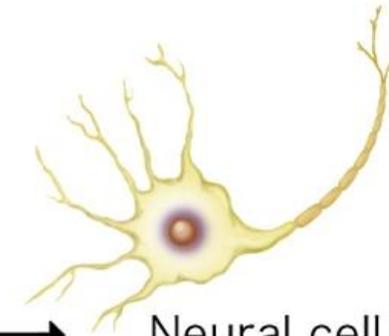
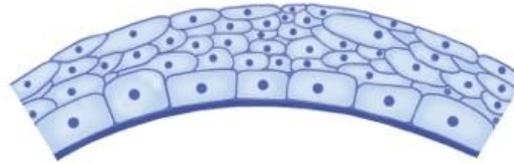


角膜上皮細胞の転写因子ネットワーク

外胚葉

表皮外胚葉

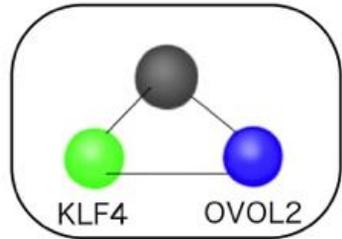
神経外胚葉



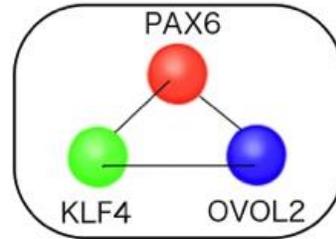
Epidermal Keratinocyte

Corneal epithelial cell

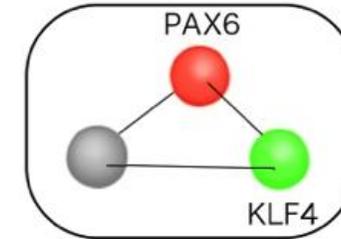
Neural cell



PAX6



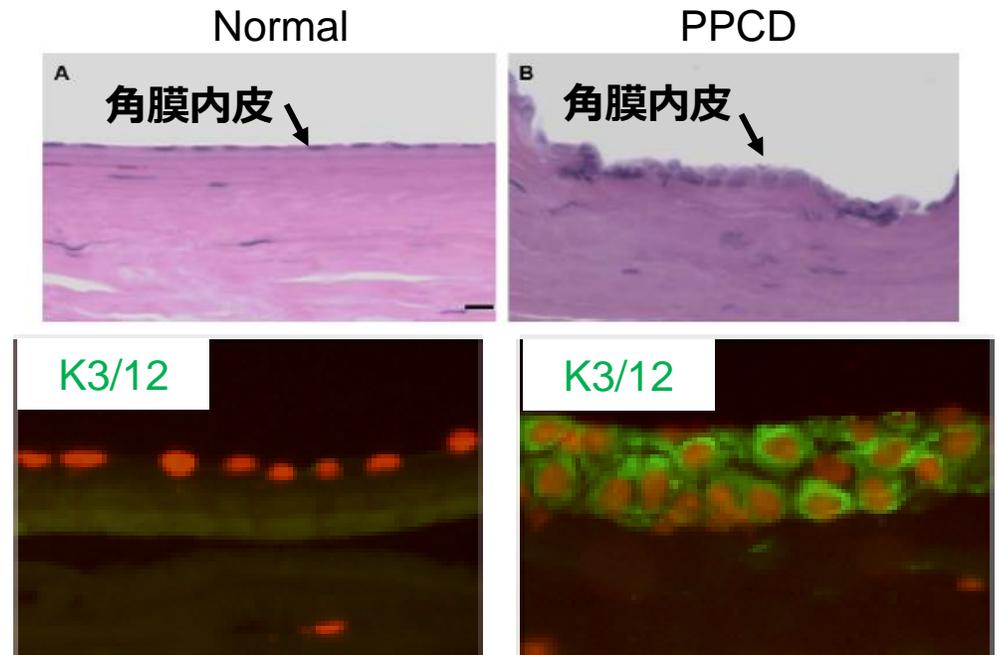
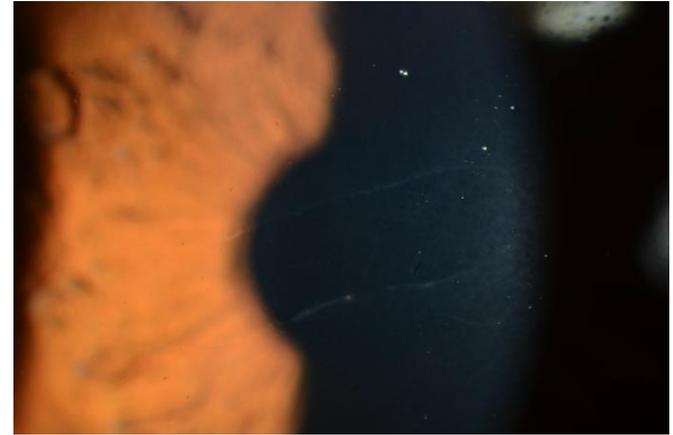
OVOL2



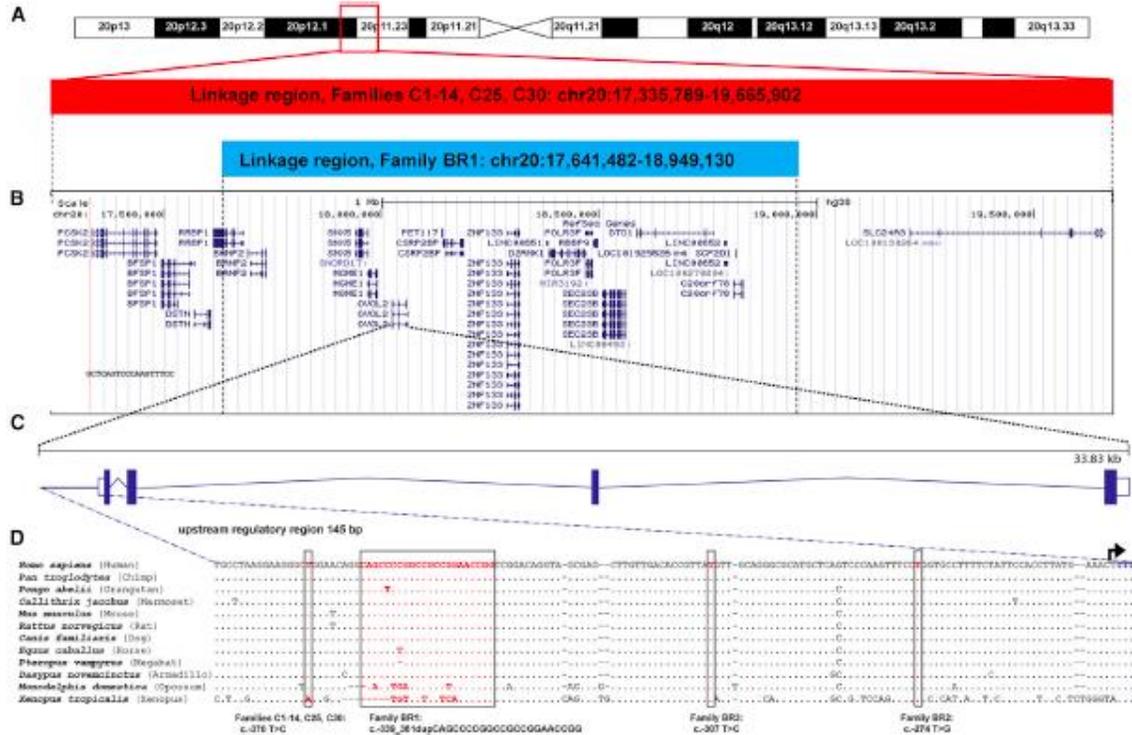
PPCD (posterior polymorphous corneal dystrophy)

後部多形性角膜ジストロフィ

- 1916年、Koeppeにより報告
- 両眼性
- 常染色体優性遺伝
- 角膜内皮の変性
 - 水疱様の小さい円形病変が集合
 - 帯状病変
 - Descemet膜の肥厚
- 病理学的には**神経堤由来である角膜内皮細胞の分化異常**による上皮細胞様変化を特徴とする

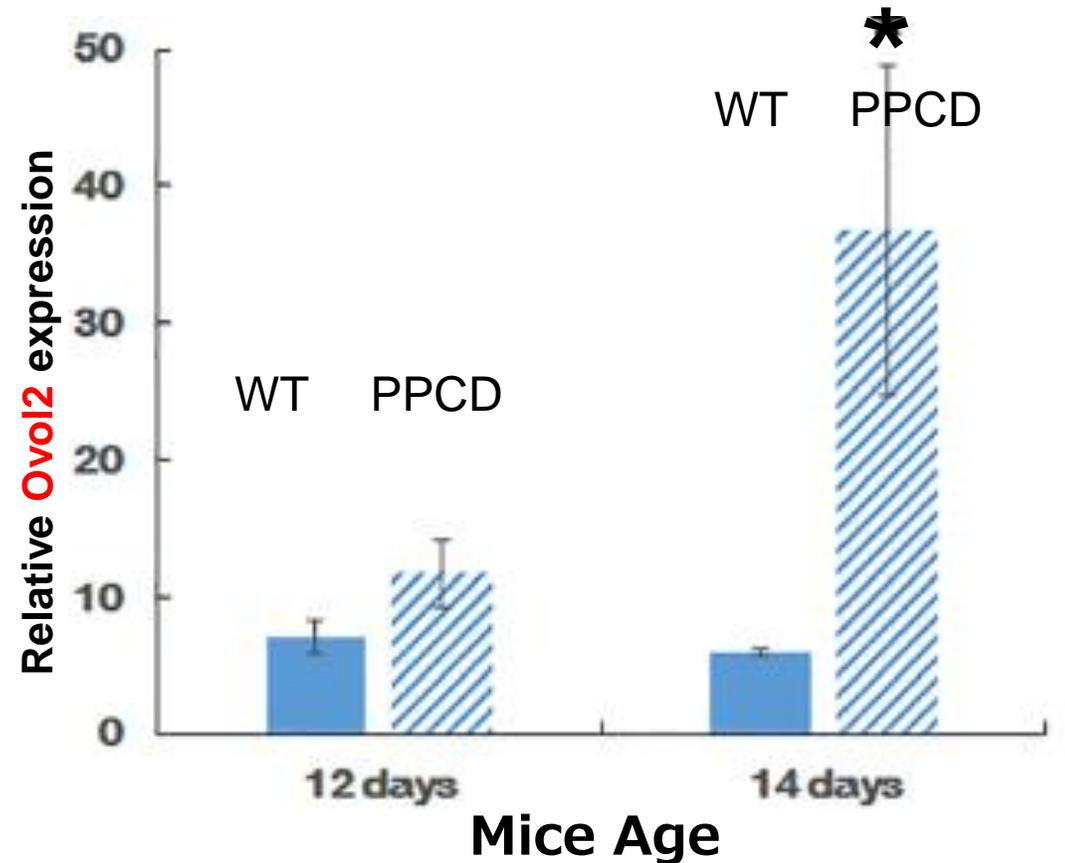


Autosomal-Dominant Corneal Endothelial Dystrophies CHED1 and PPCD1 Are Allelic Disorders Caused by Non-coding Mutations in the Promoter of *OVOL2*



OVOL2がPPCDの発症原因遺伝子である

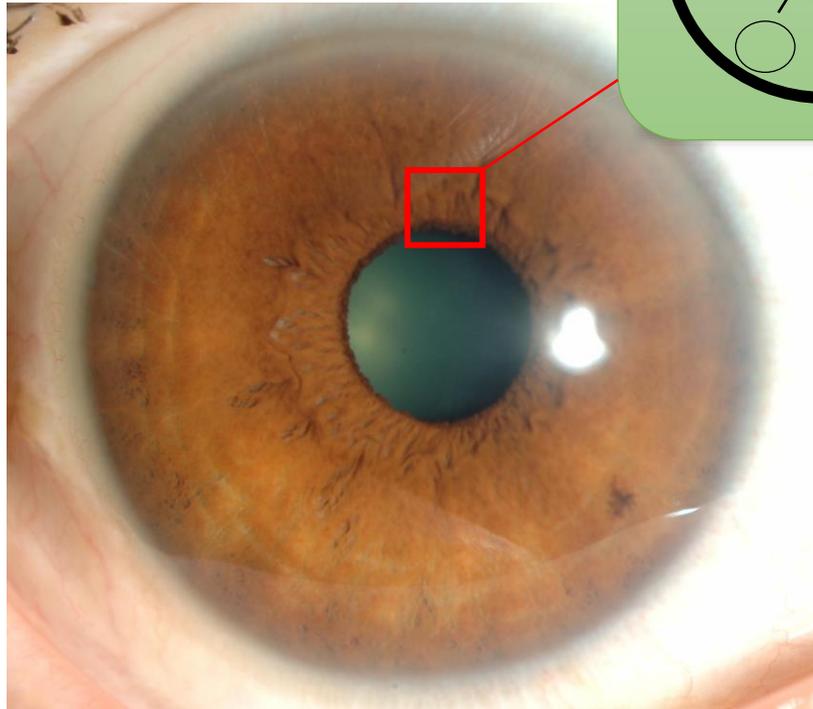
Association of a Chromosomal Rearrangement Event with Mouse Posterior Polymorphous Corneal Dystrophy and Alterations in *Csrp2bp*, *Dzank1*, and *Ovol2* Gene Expression



PPCDモデルmiceではOvol2の発現が高い

PPCDの病態メカニズム

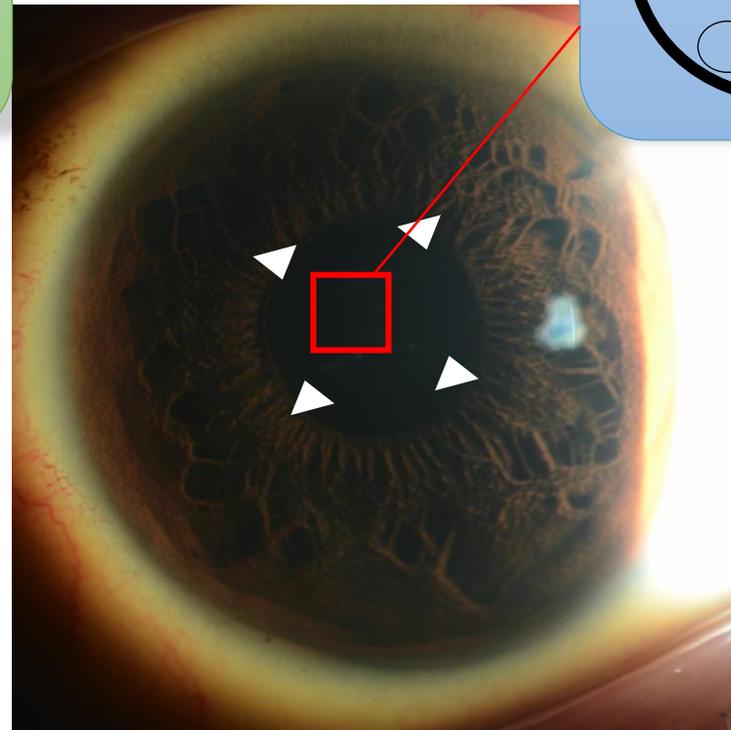
正常



正常角膜内皮



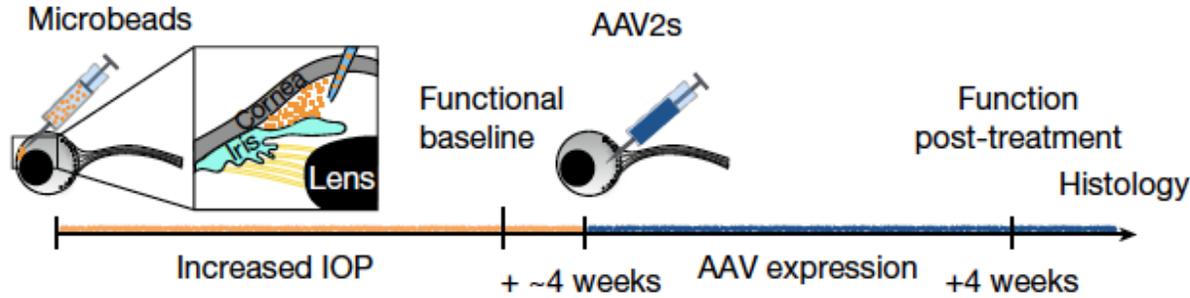
PPCD



PPCD角膜内皮
(角膜上皮様)



Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision



若返りへのアプローチ

若返り (rejuvenation) とは

世界中で急速に老年人口が増えています。1950年には65歳以上の高齢者がわずか1億3,000万人(世界人口の5%)であったものが、2050年には16億人(17%)になると予測されており、老化への理解は健康の課題です。人生100年時代といわれますが、他の生物をみると寿命は多種多様です。ペンキワグは不老不死のクラゲとよばれており、寿命を遡してもリブに戻り、まったく同一の遺伝子で再び同一個体が生まれます。このようなところに、不老不死のヒントがあるのかもしれない。

年齢は chronological age と biological age の二つに定義されます。前者はいわゆる「年齢」で、生まれてから何年経ったかを意味します。後者は細胞や組織年齢をさし、いわゆる「体年齢」と同義です。現在、栄養、運動などをさまざまなアプローチで biological age を調整する研究が進んで行われています。

DNA のメチル化は年齢とともに蓄積することが知られており、DNA メチル化から構築された年齢予測因子は「エピジェネティック・クロック」とよばれています。iPS 細胞の誘起に必要となる四つの転写因子(山中因子・OSK)が *in vitro* で加齢に関連した表現型を改善させ、*in vivo* において高齢の野生型マウスの代謝疾患や皮膚損傷などの回復を改善させたこと¹⁾は記憶に新しいところです。このようなエピジェネティック・クロックの制御を介した長寿や若返りの研究が注目されています。

眼科領域では

リプログラミングによる眼科領域でのアプローチが最近二つ報告されています。一つは低分子化合物で細胞をリプログラミングすることで視細胞を再構築する。再生医療のアプローチでの介入。もう一つは、山中因子である Oct4, Sox2, Klf4 (OSK) の三つの転写因子を導入し、エピジェネティック・クロックを制御することで、老化した視細胞下層のものを若返りさせる方法です²⁾。後者では、マウス視神経損傷モデルを用いて AAV ベクターで OSK を導入し、輸送の再生が確認されました。ポイントでは、DNA のメチル化状態が OSK の投与により損傷前のレベルにまで戻ったこと。また、高眼圧症モデルでは、OSK の投与で網膜神経節細胞に対応する BRG の回復を認め、さらに視力の改善も確認されました。また、若年マウスと比べると12ヶ月齢マウスで上がっていた遺伝子の90%が OSK の導入により若年マウスの

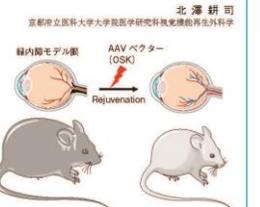


図1 若返り (rejuvenation) のアプローチ
エピジェネティックを変化させる Oct4, Sox2, Klf4 (OSK) を導入することで、緑内障モデルマウスで機能性、遺伝子発現的に回復が観察された。

レベルに回復しており、DNA メチル化の変化が高齢者の視力回復に機能的な役割を果たしている可能性があると結論づけています。

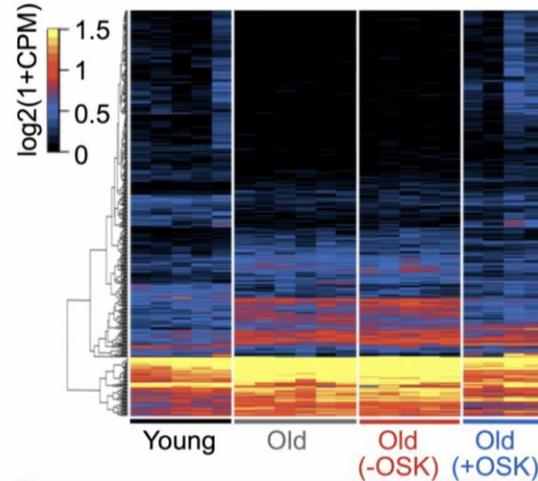
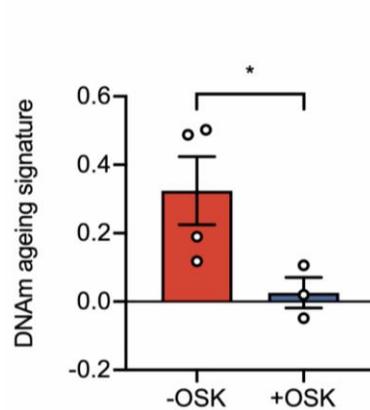
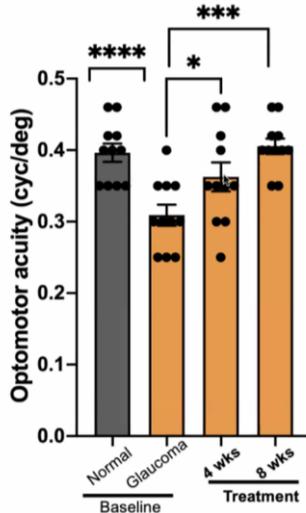
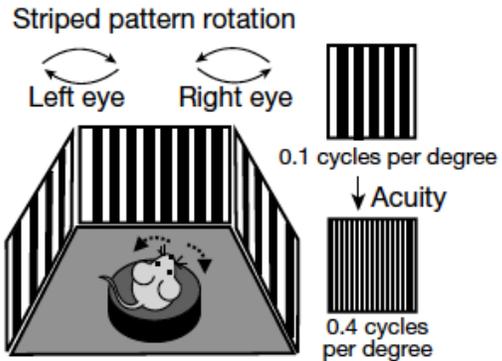
今後の展望

エピジェネティック・リプログラミングは、組織の修復や年齢に関連する機能低下の回復を促進する可能性があることを示唆しています。一方で、細胞がどのように若々しいエピジェネティック情報を読み、保存しているのだろうかという疑問は残ります。Digital transformation によって、個別化された疾患特異的な方法で、先手を打った健康増進のための介入が可能となると予測されます。このような老化プロセスを調節しようとする研究は今後ますます加速するでしょう。

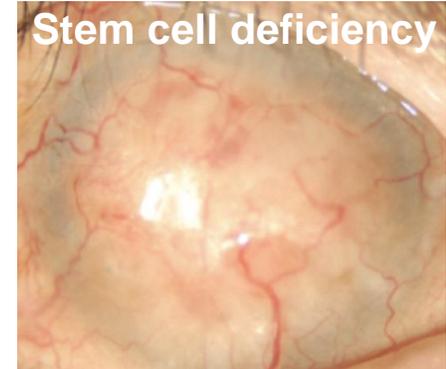
文 献

- 1) Lapasset L, Milhavel O, Prieur A et al: Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state. *Genes Dev* 25: 2248-2255, 2011
- 2) Ocampo A, Reddy P, Martinez-Rodado P et al: In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming. *Cell* 167: 1719-1733, e1712, 2016
- 3) Mahato B, Kaya KD, Fan Y et al: Pharmacologic fibroblast reprogramming into photoreceptors restores vision. *Nature* 581: 82-88, 2020
- 4) Lu Y, Brommer B, Tian X et al: Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature* 588: 124-129, 2020

Effect of OSK on DNA methylation in old RGCs

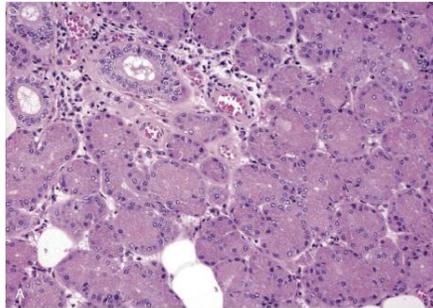


Ocular surface tissue ageing

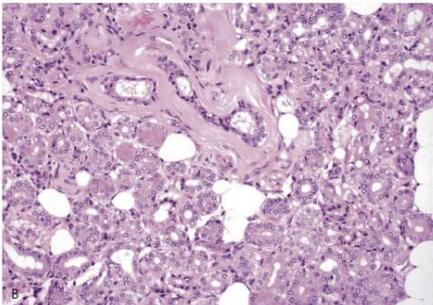


Human Lacrimal gland

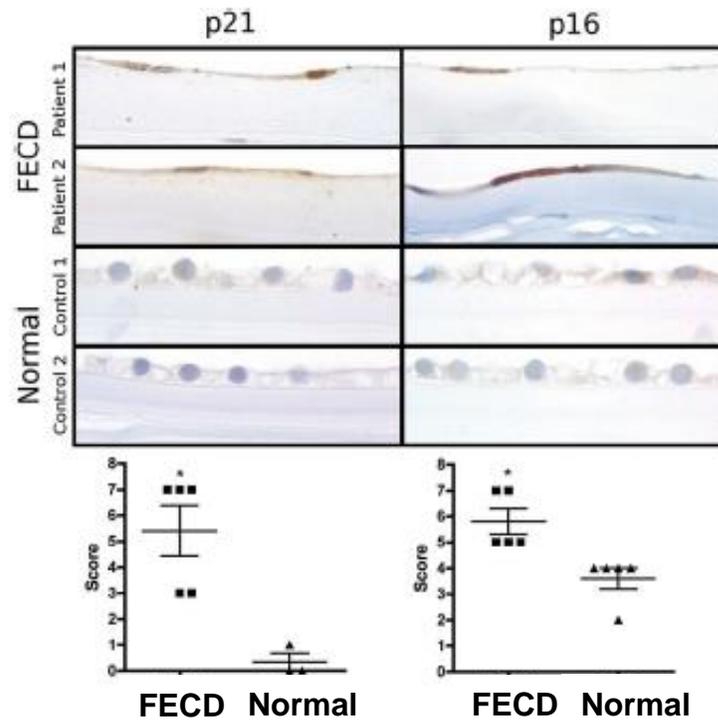
17-year-old



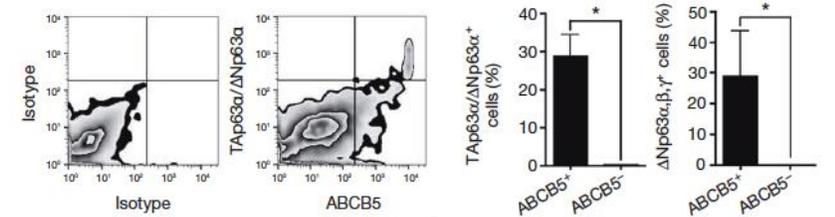
87-year-old



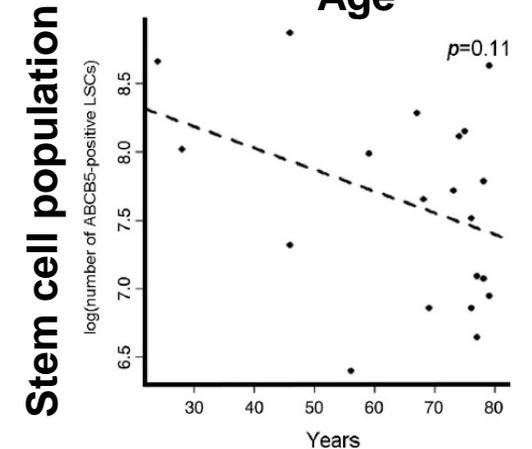
Cornea, 2006



Cornea, 2013



Nature. 2014



Ocul Surf. 2020.

加齢は眼にどのような影響を及ぼすか？

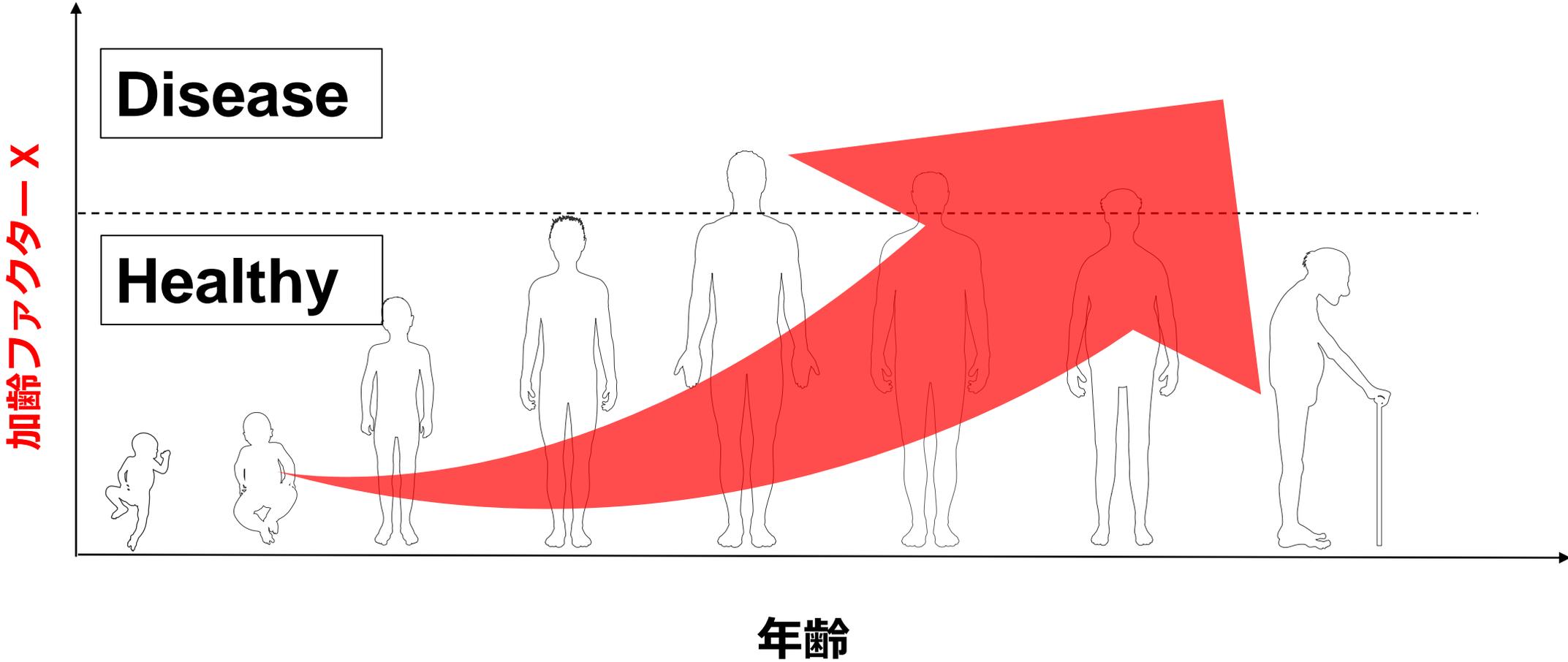
若年マウス



高齢マウス



Summary



朝まで勝手に勉強会

- ✓ 北澤耕司と坪井孝太郎の個人的な勉強会を録画しました。
- ✓ 特に日本発の論文について勉強していこうと思っています。
- ✓ 著者の先生方、間違ったこと言ってましたら優しくご指導下さい。



朝まで勝手に勉強会 (眼科の最新論文を紹介)

By kotarotsuboi

科学雑誌が多様化していく中、眼科科学論文を全て網羅することがなかなかできません。また、日本人眼科研究者が筆頭著者の論文だけでも年間1000本以上の論文が掲載されています。北澤耕司と坪井孝太郎が、特に日本発の論文を中心に勝手に解説します。大学の垣根を超えてその情報を共有し、一緒に勉強していきませんか。アイセミナー (https://iseminar.net) にて動画も同時配信しています。北澤耕司 2004年京都府立医科大学卒業し、京都大学IPS細胞研究所で角膜細胞のリプログラミングについての基礎研究に従事する。パブテスト眼科ク

Listen on Spotify

Message

Facebook f

WHERE TO LISTEN



朝まで勝手に勉強会 | Googleで検索



Twitter: @kojikitazawaeye

- 番外編 留学期間はどれくらいが良い?
- 番外編 留学前の気になる事 ゲスト、和田伊織先生 (九州大学)
- 番外編 海外ラボってどんな感じ?
- 番外編 海外留学先の選び方
- 番外編 海外留学の生活について②
- 番外編 海外留学の生活について①
- 番外編 初めて執筆した論文について



朝まで勝手に勉強会 「近視性黄斑分離症の病態説明にむけて！」
141 views
発表者: 北澤耕司 (京都府立医科大学), 坪井孝太郎 (愛知)
掲載日: 2021.03.18 収録日: 2021.03.18



朝まで勝手に勉強会 「BRVOに伴う黄斑浮腫に対する治療は、抗VEGF単独かレーザー併用か？」
156 views
発表者: 北澤耕司 (京都府立医科大学), 坪井孝太郎 (愛知)
掲載日: 2021.03.18 収録日: 2021.03.18



朝まで勝手に勉強会 「初期の緑内障におけるOCTとOCTAによる検査結果の違いとは？」
161 views
発表者: 北澤耕司 (京都府立医科大学), 坪井孝太郎 (愛知)
掲載日: 2021.03.18 収録日: 2021.03.18



朝まで勝手に勉強会 「モデル動物でBRVOの病態説明に一步前進！」
207 views
発表者: 北澤耕司 (京都府立医科大学), 坪井孝太郎 (愛知)
掲載日: 2021.02.18 収録日: 2021.02.18



朝まで勝手に勉強会 「難治性視神経疾患の病態説明にむけて！」
212 views
発表者: 北澤耕司 (京都府立医科大学), 坪井孝太郎 (愛知)
掲載日: 2021.02.18 収録日: 2021.02.18



朝まで勝手に勉強会 「ラバマイシンは未来の緑内障治療になりうるか？」
184 views
発表者: 北澤耕司 (京都府立医科大学), 坪井孝太郎 (愛知)
掲載日: 2021.02.18 収録日: 2021.02.18

謝辞

京都府立医科大学 視覚機能再生外科学

外園 千恵
中村 隆宏
糸井 素啓
出口 英人
青木 崇倫
木下 茂

順天堂大学 猪俣 武範

東京大学 中村 正裕

バプテスト眼科クリニック

脇舩 耕一

大阪大学

川崎 諭

山梨大学

升井 伸治

京都大学iPS細胞研究所

引地 貴亮

池田 隆

Campisi Lab:

Judith Campisi
Pierre-Yves Desprez
Fatouma Alimirah
Serban Ciotlos
Sharvari Deshpande
Stefanie Deinhardt-Emmer
Brendan Hughes
Chisaka Kuehnemann
Pacome Lecot
Francesco Neri
Tanya Pulido
Corey Webster
Christopher Wiley

Funding:

16K20324, 18K16390, JSPS Oversea research fellow

Alcon Hida Memorial Award, 日本アイバンク協会海外助成金

Charitable Trust Fund for Ophthalmic Research in Commemoration of Santen Pharmaceutical's Founder