

不飽和脂肪酸摂取が加齢黄斑変性に与える影響



名古屋大学大学院医学系研究科眼科 助教 兼子 裕規

研究背景

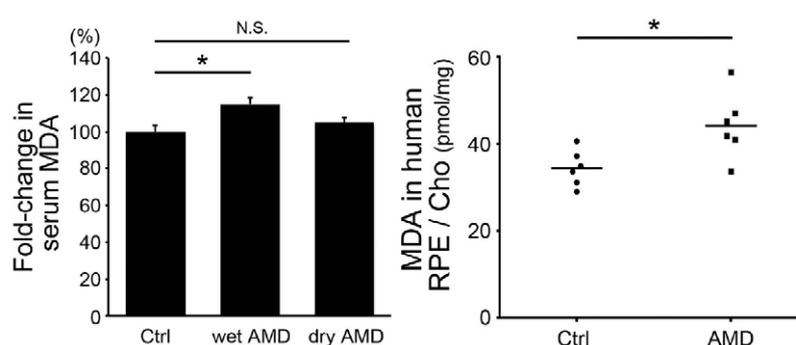
加齢黄斑変性（AMD）は、先進国における中途失明の原因疾患としてとても重要な疾患です。米国ではその患者数のがん患者数に匹敵すると報告されています。日本では黄斑変性が失明原因の10%、第4位ですが、その割合は増加傾向にあります。AMDは、脈絡膜新生血管（CNV）という異常血管が網膜の下に増殖する滲出型（wet-AMD）と、網膜色素上皮（RPE）の変性を原因とする萎縮型（dry-AMD）に分かれます。CNVが発生する原因として血管内皮増殖因子（VEGF）の発生が考えられ、現在ではVEGFを標的とした分子標的薬の眼内注射が最も一般的な治療法として行われています。特に日本ではwet-AMD患者が多く治療法として抗VEGF薬が主に使用されますが、度重なる注射にもかかわらず再発する症例も多く、加えて眼球に直接注射をするという患者さんへの負担を考慮すると、抗VEGF療法は決して万能な治療法ではなく、むしろAMDの予防法開発が急務となっています。ところが加齢黄斑変性の原因は一つではなく、遺伝子や生活習慣など、様々な因子があり単純ではありません。AMDの原因の一つとして、先進国で特に摂取量が多いとされる ω -6系不飽和脂肪酸の過剰摂取が、加齢黄斑変性の発症に関係あるという報告がされています。

研究目的

そこで本研究課題では、不飽和脂肪酸摂取が加齢黄斑変性の発症にどのように関与しているかを検討するため、以下の項目を検討しました。

- ①加齢黄斑変性患者の血清及び眼球中に ω -6系不飽和脂肪酸もしくはその代謝産物のひとつとされるmalondialdehydeが蓄積しているか
- ② ω -6系不飽和脂肪酸を負荷した動物では眼球組織中のVEGF産生が亢進し脈絡膜新生血管が増大するか

図1



左図：血清中のmalondialdehyde（MDA）濃度。滲出型加齢黄斑変性（wet AMD）患者血清で有意に高い。

右図：加齢黄斑変性（AMD）患者の眼球から採取した網膜色素上皮（RPE）および脈絡膜（Cho）組織中でも、有意に高いmalondialdehydeが検出された。

結果

①我々は名古屋大学附属病院眼科を受診した加齢黄斑変性患者の血清を採取し、さらにアメリカのアイバンクから加齢黄斑変性患者のドナー眼球を入手し、組織中のmalondialdehyde（不飽和脂肪酸の代謝産物）の濃度を測定しました。その結果、加齢黄斑変性患者では、血清中ならびに眼球組織中の

malondialdehyde濃度が対照群に比べて高いことが確認されました。(図1)

②次に、代表的な ω -6系不飽和脂肪酸であるリノール酸をマウスの食事に高濃度(15%)で与え三ヶ月間飼育し、眼球組織中のVEGF濃度を測定しました。その結果、高リノール酸(HLA)負荷をしたマウスの眼球組織では高濃度のVEGFが測定されました。さらに、高リノール酸負荷マウスにレーザーを照射し、人工的にCNVを作成したところ、通常食を摂取していたマウスに比べてCNVの体積が有意に増大しました。(図2)

考 察

これらの発見から、かつて健康的と考えられていたりリノール酸を含む不飽和脂肪酸の一部が、過剰摂取によって血液中、眼球組織中に脂質代謝産物malondialdehydeとして蓄積し、むしろ加齢黄斑変性の悪化に加担していることが示唆されました。

また逆に言えば、不飽和脂肪酸ならびに脂質代謝産物の蓄積を予防することで、加齢黄斑変性の患者数を減らすことが可能になるかもしれません。その一つの方法として、 ω -3系脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)を摂取することです。今後、高リノール酸負荷によって加齢黄斑変性になりやすくなった実験動物にEPAやDHAを投与し、血液中、眼球組織中のmalondialdehyde濃度やVEGF産生の増加、またCNVの増大が抑制できるか検討したいと考えています。

謝 辞

本研究における重要な検討項目の一つに、加齢黄斑変性患者のドナー眼球を入手することがありました。残念ながら現在日本では、角膜移植以外の目的に献眼を用いることができません。おそらくそこには、私の知り得ない深い配慮や様々な事情があるのですが、日本では人眼を用いる実験には多額の研究費が必要です。本研究の遂行にあたり多大なご支援をくださった公益財団法人難病医学研究財団の皆様ならびにご寄付くださった多くの皆様に厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. Ye F, Kaneko H, et al. Malondialdehyde induces autophagy dysfunction and VEGF secretion in the retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Free Radic Biol Med.* 2016;94:121-134

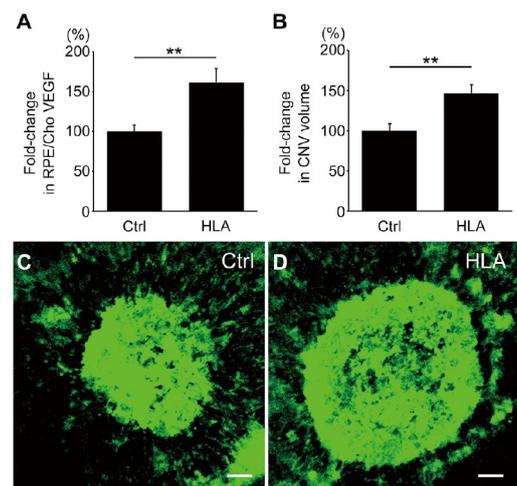


図2 (A) 不飽和脂肪酸の一つであるリノール酸を大量に負荷したマウスの網膜色素上皮(RPE)および脈絡膜(Cho)では、血管内皮増殖因子(VEGF)の濃度が有意に上昇する。(B) また高濃度リノール酸(HLA)を投与されたマウスに作成した脈絡膜新生血管(CNV)の体積(D)は、高濃度リノール酸を含まない通常食を摂取したマウスのCNV(C)に比べて有意に増大した。