

ヒト加齢モデル(Werner症候群)を用いた 新規老化バイオマーカーの確立

千葉大学大学院医学研究院 眼科学
講師 横内 裕敬

はじめに

Werner症候群は思春期以降に発症し、主要兆候としては早老性毛髪変化、白内障、皮膚の萎縮硬化・難治性潰瘍形成、軟部組織の石灰化、鳥様顔貌、アキレス腱の石灰化を認め、患者の多くががんや動脈硬化のため50歳半ばまでに死亡する遺伝性早期老化症候群の代表疾患である。国内推定患者は約2,000人とされ、世界の報告の6割が日本人と言われている⁽¹⁾。Werner症候群の眼合併症として白内障の陽性率は100%（両眼は96%）とされている。（ウェルナー症候群の診断・診療ガイドライン2012年版）一方で網膜構造の変化の報告は少ない⁽²⁾が、正常加齢では網膜構造の菲薄化が起こる⁽³⁾とされており、早老症であるWerner症候群でも網膜構造に同様の加齢変化が起こりうるということが推察される。Werner症候群患者に対して、光干渉断層計（OCT；RS-3000®、Nidek）により視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚（pRNFL）・神経節複合体厚（GCC）・さらに脈絡膜厚を測定した。

結 果

Werner症候群6例12眼（Werner群；48.7±8.95歳）とage-matchedされた眼科疾患既往のない健常人10例20眼（健常群；47.3±7.53歳）についてOCTにより視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚（pRNFL）、神経節複合体厚（GCC）を測定し、Mann-Whitney U-testを用いて統計学的に比較検討した。pRNFL（Werner群；88.1±16.9 μm、健常群；107.2±7.4 μm；P<0.05）は、Werner群において有意に菲薄化がみられた。GCC（Werner群；80.8±10.3 μm、健常群；94.5±5.64 μm；P<0.05）でもWerner群で有意に菲薄化がみられた。また2群間で網膜外顆粒層には有意差がなかった（Werner群；61.9±6.74 μm、健常群；62.8±2.47 μm；P>0.05）（図1、図2）。（第124回日本眼科学会総会、2020/4/16（木）～4/19（日）：東京国際フォーラム（東京）：発表）。Werner症候群における眼局所の変化は、網膜だけでなく脈絡膜にも生じていることが予想されるため、次に脈絡膜についても解析を加えた。Werner症候群3例6眼（Werner群；44歳 55歳 47歳、平均48.7±8.95歳）とage-matchedされた眼科疾患既往のない健常人10例20眼（健常群；47.3±7.53歳）について、同じようにOCTによって中心窩下脈絡膜厚を測定し、Mann-Whitney U-testを用いて統計学的に比較検討した。Werner群における中心窩下脈絡膜厚は、平均224.6 μm±31.0 μm（右222 μm、左189 μm、右192 μm、左221 μm、右252 μm、左272 μm）であり、正

常人(正常値 $341 \pm 95.5 \mu\text{m}$)と比べて菲薄化がみられた(図3、図4 a 図4 b)。本症例の平均が48.7歳であり、正常人のデータと比較検討すると、正常人の80歳代の脈絡膜厚に相当し、Werner症候群における脈絡膜の早期の加齢性変化が明らかになった。今後OCTにて本疾患を時系列で眼局所(網膜・脈絡膜)の変化をみていくことで、眼の老化をみるだけでなく、全身の老化の新しい指標(新規老化マーカー)となりうる可能性が示唆された。(第59回日本網膜硝子体学会、2020/11/27(金)～11/29(日):福岡国際会議場(福岡):発表予定)。

図1 正常群とWerner症候群 光干渉断層(OCT)による網膜厚(pRNFL、GCC、ONL)の測定

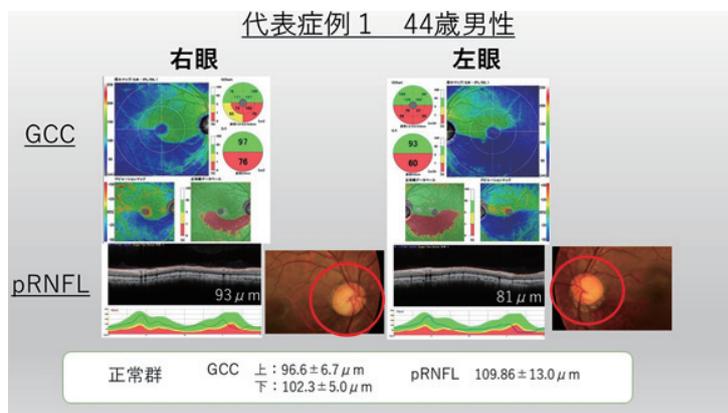
結果

	正常群	Werner	P 値
pRNFL (μm)	104.7 ± 12.6	83.6 ± 17.4	0.0002
上	107.8 ± 15.4	84.3 ± 19.3	0.018
下	101.6 ± 12.7	80.4 ± 14.9	0.0009
GCC (μm)	96.8 ± 5.88	82.8 ± 18.5	0.001
上	93.9 ± 6.94	85.0 ± 22.9	0.04
下	99.7 ± 5.77	80.7 ± 17.6	0.0014
ONL (μm)	62.8 ± 2.47	61.9 ± 6.74	0.54
上	62.9 ± 3.23	62.4 ± 8.39	0.14
下	62.7 ± 3.37	61.5 ± 5.44	0.15

pRNFL(網膜神経線維層) GCC(網膜神経節細胞複合) ONL(外顆粒層) Mann-Whitney U-test

第124回 日本眼科学会総会(東京)

図2 Werner症候群 視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚(pRNFL)・神経節複合体厚(GCC)



第124回 日本眼科学会総会(東京)

図3 Werner症候群 脈絡膜厚と網膜厚

	年齢	眼軸(mm)	脈絡膜厚(μm)	pRNFL(μm)	GCC(μm)
平均	48.6	24.32	224.6	75.6	73.9
SD	5.6	0.57	33.1	15.7	11.8

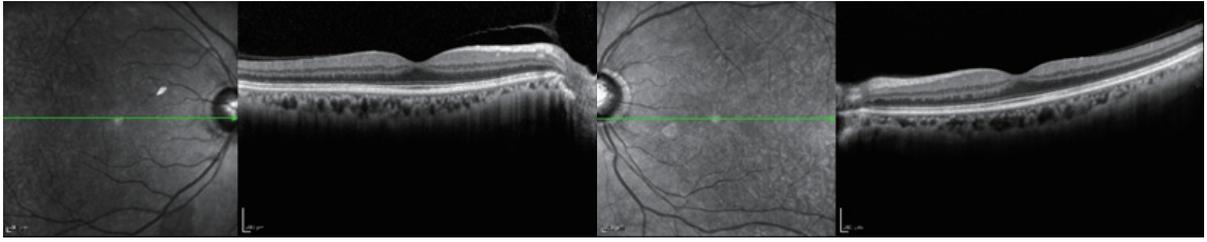
第59回 日本網膜硝子体学会(福岡)

図4

a) Werner症候群 光干渉断層(OCT) 網膜・脈絡膜

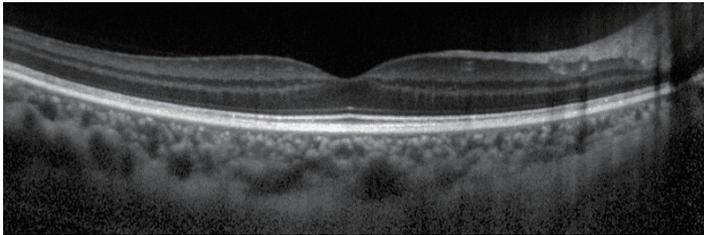
右眼

左眼



第59回 日本網膜硝子体学会(福岡)

b) 正常人



考 察

本疾患の主要兆候としては早老性毛髪変化、白内障、皮膚の萎縮硬化・難治性潰瘍形成、軟部組織の石灰化、鳥様顔貌等を認める。特にアキレス腱の石灰化は、感度・特異度ともに高い所見としてWS患者の臨床診断に有用である⁽¹⁾。眼合併症に関して、眼領域においては、高頻度で白内障が合併することが知られており、フィージビリティ・スタディとして行った平成21年度のアンケート調査において明らかとなったWS確定196症例(男性88名、女性99名、不明9名)の臨床所見においては、白内障の陽性率は100%(両眼は96%)とされ、Werner症候群の診断基準の1つになっている⁽²⁾。

白内障は一般的には、水晶体中に何らかの混濁が認められることにより視力低下をきたす。自覚症状としては、不快感を伴う眩しさ、屈折異常、単眼複視、夜盲・昼盲、霧視がある。一般的な白内障(日本人)は50歳頃から見られるが(有病率10%未満)、70歳では80%以上の有病率とされる⁽⁴⁾。興味深いことにWerner症候群では、白内障発症年齢も 31.2 ± 8.5 歳ときわめて若い⁽⁵⁾。本疾患は、非常に稀な疾患のため、網膜構造についての報告は世界的にみても少ない⁽²⁾。当院では、忍足らがOCTを用いて網膜に変化(黄斑浮腫)をきたした症例を報告している。この論文では、高齢者から得られた網膜切片から網膜を構成するグリア細胞であるMuller細胞にWRN遺伝子が存在することを証明した。ある種の遺伝子性黄斑浮腫ではMuller細胞の機能低下が指摘されているため、本疾患ではWRN遺伝子異常がMuller細胞の機能低下を起し、そのために黄斑浮腫をきたしたと推測している⁽⁶⁾。

正常加齢における網膜構造の変化の報告として、Leung CKらは正常人100人の中からラ

ランダムに30人を横断研究として選択し、OCTにより画像化されたRNFL厚の変化を調査した。結果として、正常加齢ではcpRNFL厚は約 $-0.3 \mu\text{m}/\text{年}$ 菲薄化すると報告された。年齢別の検討では、40歳代を境に上側と下耳側のRNFL厚が減少するという変化がみられた⁽³⁾。

Sung KPらは正常人124人から226眼を選択し、OCTにより加齢の影響を調査した。その結果、黄斑網膜全層は約 $-0.4 \mu\text{m}/\text{年}$ 菲薄化すると報告された⁽⁷⁾。

また、類似の傾向はLos Angeles Latino Eye Study⁽⁸⁾においても報告されている。片井らは、乳頭周囲4象限で検討した結果では、加齢により耳側象限のみ有意なRNFLの減少を認めたことを報告した⁽⁹⁾。また、12象限でのRNFL厚の加齢変化については7～11時の耳側で年齢との負の相関があるとされている⁽¹⁰⁻¹²⁾。SasohらはWerner症候群で両眼に網膜剥離を生じた症例に関し、年齢に比して網脈絡膜萎縮を認めたとの報告をした⁽¹³⁾。

網膜菲薄化の原因として、網膜を構成するグリア細胞であるMuller細胞にWRN伝子が存在し、その異常によりMuller細胞の機能低下はすでに指摘されている。Muller細胞は、網膜特異的グリア細胞であり、網膜内には、網膜のほぼ全層に渡って支柱をなすような形で存在し、伝達物質であるグルタミン酸の代謝など網膜細胞やその機能の維持に関与している。このためWRN遺伝子の異常によりMuller細胞自体がやられてしまい、視細胞などの網膜細胞の機能異常や変性、また網膜構造自体にも何らかの変化を起こしている可能性が考えられる。

正常加齢と緑内障の関係について、2005年の多治見スタディでは、日本の多治見市に居住しているランダムに選択された3,870人を調査したところ、40歳以上の緑内障の有病率は5.0%と報告された。40歳以上の緑内障の有病率は5%で、60歳、70歳となるに従い有病率が飛躍的に増加することが報告されている。また、緑内障の有病率は年齢とともに増加するとも報告されており⁽¹⁴⁾。これは、緑内障性変化の好発部位である上下耳側のRNFLが加齢により薄くなるからと考えられている。

加齢の影響は、網膜だけでなく脈絡膜にもみられる。脈絡膜厚と年齢の関連性が報告され、中心窩下脈絡膜厚は年齢と共に薄くなることが確認された。また、中心窩下以外の4部位(黄斑部の上・下側、耳・鼻側)に関しては部位間の脈絡膜厚に差はあまり認められなかったと報告された。正常人の中心窩下脈絡膜厚は、20歳代 $336.33 \pm 52.38 \mu\text{m}$ 、30歳代 $377.67 \pm 117.86 \mu\text{m}$ 、40歳代 $345.44 \pm 57.78 \mu\text{m}$ 、50歳代 $286.88 \pm 83.01 \mu\text{m}$ 、60歳代 $208.50 \pm 59.43 \mu\text{m}$ 、70歳代 $230.62 \pm 69.57 \mu\text{m}$ 、80歳代 $215 \pm 68.69 \mu\text{m}$ と報告があり⁽¹⁵⁾、本症例(平均48.6歳)と比較すると正常人の70～80歳代に相当し、Werner症候群における脈絡膜の早期の加齢性変化が明らかになった。非侵襲的・簡便なOCTによる網膜厚(RNFL、GCC)の測定、脈絡膜厚の測定は、どちらも新規老化マーカーになりうることが示唆された。しかしながら過去の報告にもあるように、網膜厚は、緑内障などの他の眼疾患の影響を受けやすいため純粋に加齢性の変化をみているのか疑問が残るところではあるが、一方で脈絡膜は他の眼疾患による影響を比較的受けづらいので、OCTによる脈絡膜測定の方が非侵襲的かつ簡便な新規老化マーカーとなりうる可能性が示唆される。

要 約

本研究では、ヒト老化モデルである Werner 症候群において、眼局所を光干渉断層 (OCT) で測定した検査結果から、同年代の正常人と比べて網膜・脈絡膜の菲薄化がみられた。これらの変化は、本疾患特有の早期の網脈絡膜厚の加齢性変化と考えられた。過去の報告と照らし合わせると、本疾患における目の老化に関しては、本疾患の40歳代の網脈絡膜の厚みは、正常人における80歳代のそれに相当するために、正常人の約2倍のスピードで加齢が進行している可能性がある。これらの網膜・脈絡膜の菲薄化の原因として、網膜を構成するグリア細胞である Muller細胞に WRN 遺伝子が存在し、その異常が関与していると考えられる。本研究で使用した OCT は、現在、眼科では広く一般的に使用されている機器であり、非侵襲的・低コスト・簡便な検査である。このため、今後 OCT にて本疾患を時系列で眼局所 (網膜・脈絡膜) の変化をみていくことにより、眼の老化をみるだけでなく、全身の老化の新しい指標 (新規老化マーカー) となりうる可能性が示唆された。

文 献

1. 竹本稔, 大西俊一郎, 横手幸太郎, “Werner syndrome (ウェルナー症候群)” 日本臨床 73 巻増刊号 6, 246-250 (2015)
2. Satoh M, et al. “Prevalence of Werner’s syndrome heterozygotes in Japan.”, *Lancet* 353:1766, 1999.
3. Leung CK, et al. “Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a prospective analysis of age-related loss.”, *Ophthalmology*. 731-737, 2012.
4. 佐々木洋. 観察研究 (コホート研究): レイキャビック・アイ・スタディ. あたらしい眼科. 2009; 26: 17-22.
5. 後藤 眞, 石川雄一. Werner 症候群. 日本臨床. 2000; 58: 1490-1495.
6. Oshitari T, Kitahashi M, Mizuno S, et al. “Werner syndrome with refractory cystoid macular edema and immunohistochemical analysis of WRN proteins in human retinas.” *BMC Ophthalmology* 2014.
7. Sung KR et al. “Effects of age on optical coherence tomography measurements of healthy retinal nerve fiber layer, macula, and optic nerve head.”, *Ophthalmology*. 2009 Jun; 116 (6) :1119-1124.
8. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB, Deneen J, Wilson MR, Azen SP, Los Angeles Latino Eye Study Group. “Prevalence of open angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos.” the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1439-1448.
9. 片井麻貴, 今野伸介, 鈴木康夫, 大塚賢二. 光干渉断層計 OCT3000 による健常者の網膜神経線維層厚 (RNFL厚) の検討. あたらしい眼科 2004 ; 21 : 275-277.
10. Kanamori A, Escano MFT, Eno A, Nakamura M, Maeda H. “Evaluation of the Effect of Aging on Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Optical Coherence Tomography.” *Ophthalmologica* 2003; 217: 273-278.
11. 山田秀之, 山川曜, 千葉マリ, 若倉雅登. 光干渉断層計を用いた健常者乳頭周囲網膜神経線維層

厚の年齢変化による検討. 日本眼科学会雑誌 2006 ; 110 : 165-170.

12. Kanno M, Nagasawa M, Suzuki M, Yamashita H. "Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in normal Japanese eyes measured with optical coherence tomography." Jpn J Ophthalmol 2010; 54: 36-42.
13. Mikio Sasoh, Hideyuki Tsukitome, Yoshitsugu Matsui, et al. "Bilateral retinal detachment in Werner syndrome." RETINAL Cases & Brief Reports. 8 (2) :92-94, Spring 2014.
14. The Tajimi Study report 2: "prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population." Ophthalmology 2005; 112: 1661-1669.
15. Wakatsuki, Y, et al. "Correlation of Aging and Segmental Choroidal Thickness Measurement using Swept Source Optical Coherence Tomography in Healthy Eyes." PLoS One 10 (12) : 2015, e0144156.