

厚生労働科学研究研究費補助金

感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業

視覚代用機器の網膜への移植と軸索再生に関する基礎研究

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 玉井 信

平成15（2003）年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
視覚代用機器の網膜への移植と軸索再生に関する基礎研究	1
玉井 信	
II. 分担研究報告	
なし	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	10
IV. 研究成果の刊行物・別刷	17

視覚代用機器の網膜への移植と軸索再生に関する基礎研究

主任研究者 玉井 信

東北大学大学院医学研究科長

研究要旨 光受容機構である視細胞が消失し神経網膜内層のみが残存したときに、残存神経細胞を刺激する「人工網膜」の移植技術の開発および埋め込まれた人工網膜を機能させるためのシナプス再形成に関する研究を目的として研究してきた。人に考えられるサイズのチップはウサギ眼内に移植可能であることが判明した。残存した網膜内層の神経細胞を刺激することは可能であると思われる。さらに神経節細胞の単離は実験動物から確実にでき、しかも細胞生着や神経突起の延長にそれぞれ特異的な反応をすることが判明した。今後はチップの移植とともに、神経節細胞のチップへの生着と軸索突起の伸長に対する成長因子との検討などが必要になると思われる。

総括研究報告

A 研究目的

失明患者の眼内に埋め込み、脳神経系を電氣的に刺激することで視覚機能再生を実現するという、視覚代用臓器「人工網膜」の移植技術の開発および埋め込まれた人工網膜を機能させるためのシナプス再形成に関する研究を目的とする。厚生省特定疾患に指摘されている網膜色素変性や視神経萎縮以外にも、加齢黄斑変性などは高齢化社会の進行とともに急増傾向にあるが、有効な治療法は確立されていない。さらに糖尿病網膜症、緑内障等による重度の視力障害や外傷による失明に対する治療法は皆無である。光受容機構である神経網膜組織が消失してしまった場合、現在のところこれを再生させることができないことが大きい原因であるが、人工網膜の開発はこれらの疾患に対して唯一の治療法となり得ると考えられる。我々が想定する人工網膜は、八木らが開発しつつある培養神経細胞技術と半導体技術を組み合わせた人工網膜である。我々の研究はそれを実現するための基礎研究である。概要は外界の画像情報は、TV カメラなどの撮像素子によってとらえられ、その情報は光通信によって眼内に埋め込んだ半導体素子に送られる。同素子は、網膜神経回路を人工的に模倣した回路、電気パルス信号を生成する回路、

神経細胞を刺激する刺激電極アレイから構成されている。送られてきた情報をもとに神経細胞を刺激する電気パルス信号を生成し、刺激電極アレイを通じて神経細胞を電氣的に刺激するというものである。しかしながら、このような電子回路を移植する技術および「生きた電気ケーブル」として「神経細胞」を電極アレイ上に培養し、その軸索を「末梢神経」を用いて中枢へ誘導するという研究は、人工網膜を実現する上で最も重要な点であるにもかかわらず、現在、研究が遅れている。末梢神経を用いた神経細胞の軸索伸長制御は実験的に示されており、充分実現可能なものと考えられる。培養神経細胞が中枢神経細胞とシナプスを形成すれば、半導体素子からのパルス信号を中枢へ伝達することができ、網膜神経節細胞が完全に死滅したり、中枢への神経経路が遮断されているような重度失明者の視覚機能を回復できる。また、素子から直接中枢神経を刺激するのではなくシナプスを介するものであり、生理的機能に最も近く、中枢神経系の処理機構をそのまま利用するもので理想に近いシステムであることが最大の特徴である。また先天的／後天的に失明したヒトの「光覚（光を感じる能力）」を回復できることで、患者は周囲の状況が判断できるようになり、昼夜の区別ができないことに起因する自律神経失調などを改善できる。そして何よりも、光を失った患者に

生きる希望を与えることができ、精神的安定をもたらすことができる。

B. 研究方法

研究計画は、以下の4段階とした。

1. 神経節細胞の培養法の確立、2. 培養神経節細胞における軸索再生因子の検討、3. 網膜神経節細胞の網膜への移植、4. 移植網膜神経節細胞の軸索再生

1. 神経節細胞の培養法の確立 網膜神経節細胞の培養はすでに報告されている panning 法を用いて行う。まず、panning 法によって単離された神経節細胞を生存維持させる方法を検討する。生存維持させる方法は栄養因子あるいは接着因子の添加、もしくは遺伝子導入によるものなどがあげられる。すでに当教室では温度感受性 SV40large T 遺伝子を導入することにより網膜神経節細胞を不死化することに成功しているがこういった遺伝子も候補の1つである。以上のような因子を用いて、効率よく単離、培養する方法を確立する。

2. 培養神経節細胞における軸索再生因子の検討 神経節細胞の生存をコントロールが可能となれば、次に軸索再生が重要である。神経節細胞の軸索再生は最近のトピックでもあり、多くの分子が明らかとなっている。活性化されたマクロファージが分泌する分子、発生期の軸索伸長に関与する転写因子、または細胞内シグナル伝達分子などが候補と考えられる。培養下でこういった分子を遺伝子導入あるいはペプチドを電氣的に直接導入することによって、軸索再生に重要な分子を同定する。発生期のラットを用いて、軸索伸展にどういった因子が関連しているか新規の分子についても、DNA array により探索を行う。また、神経節細胞を効率よく分離、培養するため、磁気細胞分離装

置を導入する。

3. 網膜神経節細胞の網膜への移植 幹細胞移植では硝子体中に移植された細胞は網膜の障害された部位を通して網膜内に侵入することが知られている。このことから、加齢黄斑変性に対する色素上皮細胞移植で蓄積した網膜下への細胞移植技術も応用可能であると思われる。当教室では、色素上皮細胞移植はすでに臨床応用しており、すぐに実施できると思われる。

4. 移植網膜神経節細胞の軸索再生 移植された神経節細胞が網膜に生着し、軸索再生、シナプスを再形成することが重要である。2.で検討した因子の投与あるいは遺伝子導入によって軸索再生を促進させることが可能か in vivo で検討する。その評価には神経節細胞の順行性、逆行性蛍光標識を用い、免疫組織化学と組み合わせることで組織化学的に調べる。また、機能についても電気生理学的に調べる。

C. 研究結果

ラット上丘より色素を注入して神経節細胞を回収する方法は cell sorter を利用して回収することに成功した。培養皿上に培養可能であるが、今後は網膜上に移植される予定の網膜上チップとの親和性を考えて、培養方法とチップの種類を検討する必要があると思われた。さらに神経節細胞は培養方法に工夫が必要であり、また、神経節細胞の突起を進展させるためにはこれまで以上にさまざまな神経保護因子などの投与が必要であることが判明し、今後検討が必要であることが判明した。これまでの検討によればポリイミド、タングステン、酸化シリコン、ポリシリコン、アルミニウム、白金、硝子、プラチナなどを検討したが、トレパンプルー-SDS 染色で比較すると、神経節細胞の生着には差があり、これまでよく使用されているポリイミドがかならずしも最善ではないことが判明した。また、生着している細胞でも細胞の形態はさまざまであり、今後は細胞機能の面からも検討が必要であることが判明した。神経節細胞の軸索再生は最近のトピックでもあり、多くの分子が明らかとなっている。活性化されたマクロファ-

ジが分泌する分子、発生の軸索伸長に關与する転写因子、または細胞内シグナル伝達分子などが候補と考えられる。培養下でこういった分子を遺伝子導入あるいはペプチドを電氣的刺激を持ちいて直接導入することによって、軸索再生に重要な分子を同定する。発生のラットを用いて、軸索伸長にどういった因子が關連しているか新規の分子についても、DNA array により探索を行う。また、神経節細胞を効率よく分離、培養するため、FACS を利用する。実際にウサギに電極を移植した。5x5mm の電極を移植するとなると通常の硝子体手術以外にもさまざま工夫が必要で今回は直接硝子体内に強膜層より挿入した。しかし、われわれの電極は 3 次元積層型人工眼チップであり開講率も高く、従来の LSI のような眼内に吸光装置と電極の 2 分装置を必要とせず、硝子体手術に關しては、かなり有利であると思われた。また、既存網膜への障害を最小減にし、合併症を最小限にするためにチップ裏面に貼り付けるタグについてはこれからも更なる調整が必要になると思われた。上記したが、cell sorter によって回収された神経節細胞は我々の培養条件で生存可能であり、Thy1 や MAP2 といった神経節細胞特異的抗体の染色でも特異的に染色された。従来の分離方法よりも早く、しかも特異性が高いので、今後利用価値のある方法であると思われる。今後はさらに軸索伸長の実験をすすめ、これまで世界的に研究が送れている、視神経の軸索再生の検討を継続、検討する。

D. 考察

失明患者の眼内に埋め込み、脳神経系を電氣的に刺激することで視覚機能再生を実現するという、視覚代用臓器「人工網膜」の移植技術の開発および埋め込まれた人工網膜を機能させるためのシナプス再形成に關する研究を目的として研究してきた。光受容機構である神経網膜組織が消失してしまった場合、現在のところこれを再生させることができないことが大きい原因であるが、人工網膜の開発はこれらの疾患に対して唯一の治療法となり得ると考えられる。チップはウサギ眼内に移植可能であることが判明した。残存した網膜内層の神経細胞を刺激することは可能であると思われる。しかし、チップ表面への神経節細胞の生着状態はさまざまであり、チップ表面の加工にはこれまで

報告された分子でいいのかどうかは今後の検討を要する。とくに、神経節細胞の軸索再生をめざすうえでは重要な問題になると思われる。しかし、今回の我々の検討では、少なくとも神経節細胞の単離は確実に行え、しかも細胞生着や神経突起の延長にそれぞれ特異的な反応をすることが判明した。今後はチップの移植とともに、神経節細胞のチップへの生着と軸索突起の伸長に対する成長因子との検討などが必要になると思われる。

E. 結論

光受容機構である視細胞が消失し神経網膜内層のみが残存したときに、残存神経細胞を刺激する「人工網膜」の移植技術の開発および埋め込まれた人工網膜を機能させるためのシナプス再形成に關する研究を目的として研究してきた。人に考えられるサイズのチップはウサギ眼内に移植可能であることが判明した。残存した網膜内層の神経細胞を刺激することは可能であると思われる。さらに神経節細胞の単離は実験動物から確実に行え、しかも細胞生着や神経突起の延長にそれぞれ特異的な反応をすることが判明した。今後はチップの移植とともに、神経節細胞のチップへの生着と軸索突起の伸長に対する成長因子との検討などが必要になると思われる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wada,Y.,Nakazaawa,M.,Abe,Y.and Tamai M.: A new Leu253Arg mutation in the RP2 gene in a Japanese family with X-linked retinitis pigmentosa. Invest.Ophthalmol.Vis.Sci. 41(1),290-293,2000.
2. Fuse,N.,Suzuki,T.,Wada,Y.,Yoshida,M.,Shimura,M.,Abe,T.,Nakazawa,M.,and Tamai,M.: Molecular genetic analysis of ABCR gene in Japanese dry form age-related macular degeneration. Jpn.J.Ophthalmol. 44(3),245-249,2000.
3. Shimura,M.,Yasuda,K.,Fuse,N.,Nakazawa,M.,Tamai,M.: Effective treatment with topical cyclosporin A of a patient with Cogan

- syndrome. *Ophthalmologica*. 214,429-432,2000.
4. Udono T, Takahashi K, Nakayama M, Murakami O, Durlu YK, Tamai M, Shibahara S. Adrenomedullin in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Jun;41(7):1962-70.
 5. Arakawa A, Tamai M. Ultrasound biomicroscopic analysis of the human ciliary body after 1 and 2% pilocarpine instillation. *Ophthalmologica*. 2000;214(4):253-9.
 6. Hamamatsu T, Nakagawa Y, Tamai M, Ito M. Visual processing in patients with macular hole. *Tohoku J Exp Med*. 2000;190(4):249-60.
 7. Kimura N, Nishikawa S, Tamai M. Muller cells in developing rats with inherited retinal dystrophy. *Tohoku J Exp Med*. 2000;191(3):157-66.
 8. Kojima S, Yamada T, Tamai M. Quantitative analysis of interleukin-6 in vitreous from patients with proliferative vitreoretinal diseases. *Jpn J Ophthalmol*. 2001 ;45(1):40-5.
 9. Udono T, Takahashi K, Nakayama M, Yoshinoya A, Totsune K, Murakami O, Durlu YK, Tamai M, Shibahara S. Induction of adrenomedullin by hypoxia in cultured retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 ;42(5):1080-6.
 10. Nishikawa S, Tamai M. Muller cells in the human foveal region. *Curr Eye Res*. 2001;22(1):34-41.
 11. Nakazawa T, Nakano I, Furuyama T, Morii H, Tamai M, Mori N. The SCG10-related gene family in the developing rat retina: persistent expression of SCLIP and stathmin in mature ganglion cell layer. *Brain Res*. 2000 Apr 10;861(2):399-407.
 12. Sato M, Abe T, Tamai M. Analysis of the metallothionein gene in age-related macular degeneration. *Jpn. J. Ophthalmol*. 44: 115-121, 2000.
 13. Wada Y, Nakazawa M, Abe T, Tamai M. A new Leu253Arg mutation in the RP2 gene in a Japanese family with X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41;290-293, 2000.
 14. Ren G, Fuse N, Abe T, Tamai M. mRNA expression of proto-oncogenes and platelet-derived growth factor in proliferative vitreoretinal disease. *Jpn. J. Ophthalmol*. 2000 May-Jun;44(3):308-11.
 15. Abe T, Sato M, Tamai M. Variable R1 region in Varicella-zoster virus was diverse in a fulminant type of acute retinal necrosis syndrome. *Br. J. Ophthalmol*. 84; 193-198, 2000.
 16. Fuse N, Suzuki T, Wada Y, Yoshida M, Abe T, Nakazawa M, Tamai M. Molecular genetic analysis of ABCR gene in Japanese dry-type age-related macular degeneration. *JJO* 2000;44(3):245-9.
 17. Udono T, Totsune K, Takahashi K, Abe T, Sato M, Shibahara S, Tamai M. Increased expression of adrenomedullin mRNA in the tissues of intra and orbital tumors. *Am J Ophthalmol*, 129; 555-556, 2000.
 18. Wada Y, Abe T, Fuse N, Tamai M. A frequent 1085 del C/insCAAG mutation in the RDH5 gene of the Japanese patients with fundus albipunctatus. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*. 41(1):290-293, 2000.
 19. Abe T, Tomita H, Kano T, Yoshida M, Nakamura Y, Nishikawa S, Tamai M. Autologous iris pigment epithelial cell transplantation in monkey subretinal region. *Curr Eye Res*. 20:268-275, 2000.
 20. Nakazawa T, Abe T, Sato Y, Yuda F, Omura M. Magnetic resonance imaging of a non-pigmented adenoma of the ciliary epithelium. *Acta Ophthalmol. Scand*. 78:470-473,2000.
 21. Abe T, Tsuda T, Yoshida M, Wada Y, Itoyama Y, Tamai M. Macular Degeneration Associated with Aberrant Expansion of Trinucleotide Repeat of SCA7 Gene in Two Japanese Families. *Arch Ophthalmol* 118:1415-1421, 2000.
 22. Tomita H, Abe T, Tamai M. Ceramide-induced cell death in cultured rat retinal

pigment epithelial cells. *Tohoku J. Exp. Med.* 190, 223-229, 2000.

23. Abe T, Yoshida M, Tomita H, Kano T, Sato M, Wada Y, Fuse N, Yamada T, Tamai M. Auto Iris Pigment Epithelial Cell Transplantation in Patients with Age-related Macular Degeneration: Short-term results. *Tohoku J Exp. Med.* 2000;191(1):7-20.

24. Udono T, Takahashi K, Yasumoto K, Yoshizawa M, Takeda K, Abe T, Tamai M, and Shibahara S. Expression of tyrosinase-related protein 2/DOPachrome tautomerase in retinoblastoma. *Exp Eye Res* 2001;72(3):225-34.

25. Wada Y, Abe T, Sato H, Tamai M. A novel Gly35Ser mutation in the RDH5 gene in a Japanese family with fundus albipunctatus associated with cone-dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 2001 ;119:1059-63.

26. Wada Y, Abe T, Takeshita T, Sato H, Tamai M. Mutation of human retinal fascin gene (FSCN2) causes autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2395-400.

27. Aikawa, H., Tomita, H., Ishiguro, S., Nishikawa, S., Sugano, E. and Tamai, M., Increased expression of glutamate binding protein mRNA in rat retina after ischemia-reperfusion injury. *Tohoku J Exp Med*, 2003. 199(1): p. 25-33.

28. Akiyama, H., Nakazawa, T., Shimura, M., Tomita, H. and Tamai, M., Presence of mitogen-activated protein kinase in retinal Muller cells and its neuroprotective effect ischemia-reperfusion injury. *Neuroreport*, 2002. 13(16): p. 2103-7.

29. Endo, S., Tomita, H., Ishiguro, S.I. and Tamai, M., Effect of Betaxolol on Aspartate Aminotransferase Activity in Hypoxic Rat

Retina In Vitro. *Jpn J Pharmacol*, 2002. 90(2): p. 121-124.

30. Ito, A., Yamaguchi, K., Onogawa, T., Unno, M., Suzuki, T., Nishio, T., Sasano, H., Abe, T. and Tamai, M., Distribution of organic anion-transporting polypeptide 2 (oatp2) and oatp3 in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002. 43(3): p. 858-63.

31. Kano, T., Abe, T., Tomita, H., Sakata, T., Ishiguro, S. and Tamai, M., Protective effect against ischemia and light damage of iris pigment epithelial cells transfected with the BDNF gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002. 43(12): p. 3744-53.

32. Nakazawa, T., Tomita, H., Yamaguchi, K., Sato, Y., Shimura, M., Kuwahara, S. and Tamai, M., Neuroprotective effect of nipradilol on axotomized rat retinal ganglion cells. *Curr Eye Res*, 2002. 24(2): p. 114-22.

33. Sato, H., Wada, Y., Abe, T., Kawamura, M., Wakusawa, R. and Tamai, M., Retinitis pigmentosa associated with ectopia lentis. *Arch Ophthalmol*, 2002. 120(6): p. 852-4.

34. Tomita, H., Nakazawa, T., Sugano, E., Abe, T. and Tamai, M., Nipradilol inhibits apoptosis by preventing the activation of caspase-3 via S-nitrosylation and the cGMP-dependent pathway. *Eur J Pharmacol*, 2002. 452(3): p. 263-8.

35. Udono, T., Takahashi, K., Abe, T., Shibahara, S. and Tamai, M., Elevated immunoreactive-adrenomedullin levels in the aqueous humor of patients with uveitis and

- vitreoretinal disorders. *Peptides*, 2002. 23(10): p. 1865-8.
36. Yamaguchi, K., Tomita, H., Sugano, E., Nakazawa, T. and Tamai, M., Mitogen-activated protein kinase inhibitor, PD98059, inhibits rat retinal pigment epithelial cell replication by cell cycle arrest. *Jpn J Ophthalmol*, 2002. 46(6): p. 634-9.
37. Yoshida M, Abe T, Kano T, and Tamai M. Two types of optical coherence tomographic images of retinal pigment epithelial detachments with different prognosis. *Br. J. Ophthalmol.* 86:737-739,2002.
38. 玉井 信：加齢黄斑変性：病態研究と治療法の新しい展開、*臨眼*、54、1664-1673、2000
39. 玉井 信：日本における網膜・視神経の移植研究の歩みと世界の現況、*日本の眼科* 71、13-16、2000
40. 玉井信：「視機能医学の現況」網膜・視神経の発生と再生（*Molecular Medicine*）
41. 山口 克宏，玉井 信：眼科感染症、化学療法の領域、16、S-2、203-208、2000
42. 和田裕子、玉井信：アレスチン遺伝子異常による網膜変性（2）アレスチンとは、*臨眼*、54、1656-1658、2000
43. 和田裕子 中沢満 玉井信：アレスチン遺伝子異常による網膜変性（3）小口病2、*臨眼*、54、1767-1770、2000
44. 和田裕子 中沢満 玉井信：アレスチン遺伝子異常による網膜変性（4）小口病3、*臨眼*、54、1885-1887、2000
45. 和田裕子、板橋俊隆、玉井信 XLRS1 遺伝子異常と網膜分離症(7) *臨床眼科* 55,1946-1948,2001
45. 和田裕子、板橋俊隆、玉井信 XLRS1 遺伝子異常と網膜分離症(6) *臨床眼科* 55,1828-1829,2001
46. 和田裕子、玉井信 XLRS1 遺伝子異常と網膜分離症(5) *臨床眼科* 55,1710-1711,2001
47. 和田裕子、佐藤久恵、玉井信 XLRS1 遺伝子異常と網膜分離症(4) *臨床眼科* 55,1603-1605,2001
48. 和田裕子 網膜色素変性症 -ロドプシン遺伝子異常の発見から現在まで- *新しい眼科* 10,1297-1299,2001.
49. 和田裕子、飯塚基史、玉井信 XLRS1 遺伝子異常と網膜分離症(3) *臨床眼科* 55,1495-1497,2001
50. 和田裕子、玉井信 XLRS1 遺伝子異常と網膜分離症(2) *臨床眼科* 55,1374-1376,2001
51. 和田裕子、玉井信 XLRS1 遺伝子異常と網膜分離症(1) *臨床眼科* 55,1044-1046,2001
52. 和田裕子、玉井信 RPE65 遺伝子異常と網膜変性(1) *臨床眼科* 55,401-403,2001
53. 和田裕子、玉井信 RDH5 遺伝子異常と眼底白点症(3) *臨床眼科* 55,255-257,2001
54. 和田裕子、玉井信 RDH5 遺伝子異常と眼底白点症(2) *臨床眼科* 55,141-143,2001
55. 和田裕子、玉井信 RDH5 遺伝子異常と眼底白点症(1) *臨床眼科* 55,65-68,2001
56. 和田裕子、中沢満、玉井信 アレスチン遺伝子異常と網膜変性(4) *臨床眼科臨床眼科* 54,1885-1887,2000
57. 和田裕子、中沢満、玉井信 アレスチン遺伝子異常と網膜変性(3) *臨床眼科* 54,1767-1779,2000
58. 和田裕子、玉井信 アレスチン遺伝子異常と

網膜変性(2) 臨床眼科 54,1656-1658,2000

59. 和田裕子、中沢満、玉井信 アレスチン遺伝子異常と網膜変性(1) 臨床眼科 54,1541-1543,2000

60. 玉井信、和田裕子.ペリフェリン/RDS 遺伝子異常による網膜色素変性(7) 臨床眼科 54,1420-1424,2000

61. 直井信久、中沢満、和田裕子、玉井信 ペリフェリン/RDS 遺伝子異常による網膜色素変性(6) 臨床眼科 54,1322-1325,2000

62. 玉井信、和田裕子、中沢満 ペリフェリン/RDS 遺伝子異常による網膜色素変性(5) 臨床眼科 54,1037-1039,2000

63. 玉井信、和田裕子、中沢満 ペリフェリン/RDS 遺伝子異常による網膜色素変性(4) 臨床眼科 54,757-760,2000

64. 山田翼、中川陽一、和田裕子、玉井信 Low Vision Evaluator(LoVE)による網膜色素変性の視機能評価 臨床眼科 54,516-520,2000

65. 玉井信、和田裕子、中沢満 ペリフェリン/RDS 遺伝子異常による網膜色素変性(2) 臨床眼科 54,298-300,2000

66. 玉井信、和田裕子、中沢満 ペリフェリン/RDS 遺伝子異常による網膜色素変性(1) 臨床眼科 54,236-238,2000

67. 玉井信、和田裕子 ロドプシン遺伝子異常による網膜変性(1) 臨床眼科 53,1962-1963,1999

68. 玉井信、和田裕子 患者の血液採取から遺伝子異常の証明まで.臨床眼科 53,1744-1745,1999

69. 富田浩史、玉井信:「虹彩色素上皮細胞への遺伝子導入の試み」網膜・視神経の発生と再生(Molecular Medicine) p.249

2. 研究報告

1. 3次元集積化技術を用いた人工眼チップの研究。渡辺泰一郎、小滝理之、中村共則、山田祐介、沈正七、栗野浩之、小柳光正、阿部俊明、玉井 信。

2. 阿部俊明、富田浩史、吉田まどか、鹿野哲也、佐藤雅美、玉井 信:「虚血と血清が血管内皮細胞増殖因子に及ぼす影響の検討」第104回日本眼科学会,2000,京都

3. 中川陽一、山田翼、和田裕子、佐藤肇、館花裕子、玉井信:「全視野刺激型光覚測定装置 LoVE (Low Vision Evaluator) による重症網膜色素変性患者の視機能評価」第104回日本眼科学会,2000,京都

4. 和田裕子、佐藤肇、川村后幸、阿部俊明、玉井 信:「RDH5 遺伝子 1085delC/InsGAAG 変異および Gly35Ser 変異の臨床像の多様性」第104回日本眼科学会,2000,京都

5. 吉田まどか、鹿野哲也、阿部俊明、富田浩史、赤坂繁雄、玉井 信:「加齢黄斑変性に対する網膜下自己虹彩色素細胞移植術後の画像変化」第104回日本眼科学会,2000,京都

6. 鹿野哲也、吉田まどか、阿部俊明、富田浩史、赤坂繁雄、玉井 信:「加齢黄斑変性に対する網膜下自己虹彩移植術の術後視機能経過」第104回日本眼科学会,2000,京都

7. 吉田まどか、鹿野哲也、阿部俊明、富田浩史、赤坂繁雄、玉井 信:「加齢黄斑変性に対する脈絡膜新生血管除去と網膜下自己虹彩色素細胞移植術の画像による評価」第23回日本眼科手術学会,2000,名古屋

8. 鹿野哲也、吉田まどか、阿部俊明、富田浩史、赤坂繁雄、玉井 信:「加齢黄斑変性に対する新生血管除去と網膜下自己虹彩移植術の術後視機能評価」第23回日本眼科手術学会,2000,名古屋

9. 阿部俊明、富田浩史、吉田まどか、鹿野哲也、玉井 信：「虚血と血清が血管内皮細胞増殖因子に及ぼす影響」平成 11 年度厚生省班会議，2000，東京
10. 吉田まどか、鹿野哲也、阿部俊明、赤坂繁雄、玉井 信：「網膜下自己虹彩色素上皮細胞移植術後患者に施行した術前後の意識調査」平成 11 年度厚生省班会議，2000，東京
11. 鹿野哲也、吉田まどか、阿部俊明、富田浩史、赤坂繁雄、玉井 信：「加齢黄斑変性に対する網膜下自己虹彩移植術後の術後視機能経過」平成 11 年度，厚生省班会議，2000，東京
12. 中川陽一、山田翼、和田裕子、佐藤肇、館花裕子、玉井信：「全視野刺激型光覚測定装置 LoVE (Low Vision Evaluator) による重症網膜色素変性患者の視機能評価」厚生省特定疾患 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班班会議，2000，東京
13. 中川陽一、和田裕子：「Low Vision Evaluator (LoVE) を用いた網膜色素変性症の視機能評価」厚生省特定疾患 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班班会議，2000，仙台
14. 板橋俊隆、中川陽一、和田裕子：「LoVE による多施設研究の中間報告」厚生省特定疾患 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班 班会議，2000，仙台
15. 中川陽一、山田翼、和田裕子、玉井信：「LoVE (Low Vision Evaluator)による新たな視機能評価の試み」科学技術振興調整費による目標達成型脳科学研究『網膜神経回路網・視神経の再生における制御因子に関する研究』リエゾン会議・研究報告会，2000，つくば
16. 中澤 徹 富田浩史 玉井信：「軸索切断による網膜神経節細胞死に対する Nipradilol の保護作用」第 105 回 日本眼科学会総会 2001,4 パシフィコ横浜
17. 富田 浩史 中澤 徹 玉井 信：「網膜虚血による網膜神経節細胞死における PI3K の役割」第 105 回 日本眼科学会総会 2001,4 パシフィコ横浜
18. 富田浩史、中澤 徹、菅野江里子、玉井信：「血清除去により誘発される PC12 細胞のアポトーシスに対する Nipradilol の保護作用」第 21 回日本眼薬理研究会・第 13 回国際眼研究会日本支部会合同会議 2001,9 都市センターホテル 東京
19. 中澤 徹、玉井 信、森 望：「網膜発達における Shc・Trk 関連遺伝子の発現変化、および視神経切断モデルにおける BDNF を介するシグナル伝達」Neuro2001 第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同大会 2001,9 国立京都国際会館 京都
- (海外)
1. Nishikawa S., Tamai M.:Muller cells in the human foveal region. (ARVO, Fort Lauderdale, FL, USA, 2000, 5)
2. Nakagawa Y, Yamada T, Wada Y, and Tamai M :Grading of low vision in retinitis pigmentosa. (ARVO, Fort Lauderdale, FL, USA, 2000, 5)
3. M. Yoshida, T. Kano, T. Abe, H. Tomita, S. Akasaka, and M. Tamai : Macular changes and visual outcome of cultured auto iris pigment epithelial cell transplantation in age-related macular degeneration. (ARVO, Fort Lauderdale, FL, USA, 2000, 5)
4. T. Kano., M. Yoshida, T. Abe., H. Tomita, S.

Akasaka, and M. Tamai : The visual functions of cultured auto iris pigment epithelial cell transplantation in patients with age-related macular degeneration in short time period. (ARVO, Fort Lauderdale, FL, USA, 2000, 5)

5. Y. Wada, M. Nakazawa, T Abe, N Fuse, and M. Tamai : Clinical variability of parents associated with gene mutations of visual cycle protein, arrestin RPE65 and RDH5 genes . (ARVO, Fort Lauderdale, FL, USA, 2000, 5)

6. Makoto Tamai , Madoka Yoshida, Tetsuya Kano, Toshiaki Abe, Hiroshi Tomita: Clinical experience of autologous iris pigment epithelium transplantation in submacular surgery for AMD. 第 10 回日韓合同眼科学会, 2000, 米子

7. Toshiaki Abe, Madoka Yoshida, Tetsuya Kano, Hiroshi Tomita, Masami Sato, Makoto Tamai : Examination of the activity of choroidal neovascular membranes. 第 10 回日韓合同眼科学会, 2000, 米子

8. Madoka Yoshida, Tetsuya Kano, Toshiaki Abe, Hiroshi Tomita, Makoto Tamai: Macular changes and visual outcome of cultured auto iris pigment epithelial cells transplantation in age-related macular degeneration. 第 10 回日韓合同眼科学会, 2000, 米子

9. Tetsuya Kano, Madoka Yoshida, Toshiaki Abe, Hiroshi Tomita, Makoto Tamai : The visual functions of cultured auto iris pigment epithelial cell transplantation in patients with age-related macular degeneration in short time periods. 第 10 回日韓合同眼科学会, 2000,

米子

10. Toru Nakazawa, Hiroshi Tomita, Hiroshi Akiyama, Kana Takahashi, Yumi Sato, Makoto Tamai.: Nipradilol possess a neuroprotective effect in the axotomised rat retinal ganglion cells via Nitric Oxide-dependent pathway. (ARVO, Fort Lauderdale, FL, USA, 2001)

11. Hiroshi Akiyama, Toru Nakazawa, Hiroshi Tomita, Makoto Tamai : Activation of ERK in the ischemia-reperfusion rat retina (ARVO, Fort Lauderdale, FL, USA, 2001)

12. Hiroshi Tomita, Yasushi Nikami, Toshiaki Abe, Toru Nakazawa, Makoto Tamai : Establishment of retinal cell line from temperature sensitive SV40 large T antigen transgenic rat. (ARVO, Fort Lauderdale, FL, USA, 2001)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

平成 11 年 5 月 24 日、「全視野光刺激装置」玉井 信 他、平成 11 年特許願第 143917 号

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
Nakazawa T, Tamai M, Mori N	Brain-derived neurotrophic factor prevents axotomized retinal ganglion cell death through MAPK and PI3K signaling pathways	Invest Ophthalmol Vis Sci.	43	3319-3326	2001
Udono T, Takahashi K, Nakayama M, Murakami O, Durlu YK, Tamai M, Shibahara S.	Adrenomedullin in cultured human retinal pigment epithelial cells.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	41(7)	1962-1970	2000
Arakawa A, Tamai M.	Ultrasound biomicroscopic analysis of the human ciliary body after 1 and 2% pilocarpine instillation.	Ophthalmologica	214(4)	253-259	2000
Hamamatsu T, Nakagawa Y, Tamai M, Ito M.	Visual processing in patients with macular hole.	Tohoku J Exp Med.	190(4)	249-260	2000
Kimura N, Nishikawa S, Tamai M.	Muller cells in developing rats with inherited retinal dystrophy.	Tohoku J Exp Med.	191(3)	157-166	2000
Kojima S, Yamada T, Tamai M.	Quantitative analysis of interleukin-6 in vitreous from patients with proliferative vitreoretinal diseases.	Jpn J Ophthalmol.	45(1)	40-45	2000
Udono T, Takahashi K, Nakayama M, Yoshinoya A, Totsune K, Murakami O, Durlu YK, Tamai M, Shibahara	Induction of adrenomedullin by hypoxia in cultured retinal pigment epithelial cells.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	42(5)	1080-1086	2000

S.					
Nishikawa S, Tamai M.	Muller cells in the human foveal region.	Curr Eye Res.	22(1)	34-41	2000
Nakazawa T, Nakano I, Furuyama T, Morii H, Tamai M, Mori N.	The SCG10-related gene family in the developing rat retina: persistent expression of SCLIP and stathmin in mature ganglion cell layer.	Brain Res.	861(2)	399-407	2000
Sato M, Abe T, Tamai M.	Analysis of the metallothionein gene in age-related macular degeneration.	Jpn. J. Ophthalmol.	44	115-121	2000
Wada Y, Nakazawa M, Abe T, Tamai M.	A new Leu253Arg mutation in the RP2 gene in a Japanese family with X-linked retinitis pigmentosa.	Invest Ophthalmol Vis Sci	41	290-293	2000
Ren G, Fuse N, Abe T, Tamai M.	mRNA expression of proto-oncogenes and platelet-derived growth factor in proliferative vitreoretinal disease.	Jpn. J. Ophthalmol	44(3)	308-311	2000
Abe T, Sato M, Tamai M.	Variable R1 region in Varicella-zoster virus was diverse in a fulminant type of acute retinal necrosis syndrome.	Br. J. Ophthalmol.	84	193-198	2000
Fuse N, Suzuki T, Wada Y, Yoshida M, Abe T, Nakazawa M, Tamai M.	Molecular genetic analysis of ABCR gene in Japanese dry-type age-related macular degeneration.	JJO	44(3)	245-249	2000
Udono T, Totsune K, Takahashi K, Abe T, Sato M, Shibahara S, Tamai M.	Increased expression of adrenomedullin mRNA in the tissues of intra and orbital tumors.	Am J Ophthalmol,	129	555-556	2000
Wada Y, Abe T, Fuse N, Tamai M.	A frequent 1085 del C/insCAAG mutation in the RDH5 gene of the Japanese patients with fundus albipunctatus.	Invst. Ophthalmol. Vis Sci.	41(1)	290-293	2000
Abe T, Tomita H, Kano T.	Autologous iris pigment epithelial cell transplantation in monkey subretinal region.	Curr Eye Res.	20	268-275	2000

Yoshida M, Nakamura Y, Nishikawa S, Tamai M.					
Nakazawa T, Abe T, Sato Y, Yuda F, Omura M.	Magnetic resonance imaging of a non-pigmented adenoma of the ciliary epithelium.	Acta Ophthal mol. Scand.	78	470- 473	2000
Abe T, Tsuda T, Yoshida M, Wada Y, Itoyama Y, Tamai M.	Macular Degeneration Associated with Aberrant Expansion of Trinucleotide Repeat of SCA7 Gene in Two Japanese Families.	Arch Ophthal mol	118	1415- 1421	2000
Tomita H, Abe T, Tamai M.	Ceramide-induced cell death in cultured rat retinal pigment epithelial cells.	Tohoku J. Exp. Med.	190	223- 229	2000
Abe T, Yoshida M, Tomita H, Kano T, Sato M, Wada Y, Fuse N, Yamada T, Tamai M.	Auto Iris Pigment Epithelial Cell Transplantation in Patients with Age-related Macular Degeneration: Short-term results.	Tohoku J Exp. Med.	191(1)	7-20	2000
Udono T, Takahashi K, Yasumoto K, Yoshizawa M, Takeda K, Abe T, Tamai M, and Shibahara S.	Expression of tyrosinase-related protein 2/DOPAchrome tautomerase in retinoblastoma.	Exp Eye Res	72(3)	225- 234	2001
Wada Y, Abe T, Sato H, Tamai M.	A novel Gly35Ser mutation in the RDH5 gene in a Japanese family with fundus albipunctatus associated with cone-dystrophy.	Arch Ophthal mol.	119	1059- 1063	2000
Wada Y,	Mutation of human retinal fascin	Invest	42(1)	2395-	2001

Abe T, Takeshita T, Sato H, Tamai M.	gene (FSCN2) causes autosomal dominant retinitis pigmentosa.	Ophthalmol Vis Sci	0)	2400	
Nishikawa S, Tamai M.	Muller cells in the human foveal region.	Curr Eye	22	34-41	2001
Sakuragi M, Tomita H, Abe T, Tamai M	Changes of phagocytic capacity in basic fibroblast growth factor-transfected iris pigment epithelial cells in rats.	Curr Eye Res	23	185-191	2001
Abe T, Yoshida M, Kano T, Tamai M	Visual function after removal of subretinal neovascular membranes in patients with age-related macular degeneration	Graefe's Arch Clin Exo Ophthalmol	239	927-936	2001
Wada Y, Abe T, Sato H, Tamai M.	A novel Gly35Ser mutation in the RDH5 gene in a Japanese family with fundus albipunctatus associated with cone-dystrophy.	Arch Ophthalmol.	119	1059-1063	2001
Aikawa, H., Tomita, H., Ishiguro, S., Nishikawa, S., Sugano, E. and Tamai, M.	Increased expression of glutamate binding protein mRNA in rat retina after ischemia-reperfusion injury.	Tohoku J Exp Med	199	25-33	2003
Akiyama, H., Nakazawa, T., Shimura, M., Tomita, H. and Tamai, M.	Presence of mitogen-activated protein kinase in retinal Muller cells and its neuroprotective effect ischemia-reperfusion injury.	Neuroreport	13	2103-2107	2001
Endo, S., Tomita, H., Ishiguro, S.I. and Tamai, M.	Effect of Betaxolol on Aspartate Aminotransferase Activity in Hypoxic Rat Retina In Vitro.	Jpn J Pharmacol	90	121-124	2002
Ito, A., Yamaguchi, K., Onogawa, T., Unno, M., Suzuki,	Distribution of organic anion-transporting polypeptide 2 (oatp2) and oatp3 in the rat retina.	Invest Ophthalmol Vis Sci,	43	858-63	2002

T., Nishio, T., Sasano, H., Abe, T. and Tamai, M.					
Kano, T., Abe, T., Tomita, H., Sakata, T., Ishiguro, S. and Tamai, M.	Protective effect against ischemia and light damage of iris pigment epithelial cells transfected with the BDNF gene.	Invest Ophthalmol Vis Sci	43	3744-3753	2002
Nakazawa, T., Tomita, H., Yamaguchi, K., Sato, Y., Shimura, M., Kuwahara, S. and Tamai, M.	Neuroprotective effect of nipradilol on axotomized rat retinal ganglion cells.	Curr Eye Res	24	114-122	2002
Sato, H., Wada, Y., Abe, T., Kawamura, M., Wakusawa, R. and Tamai, M.	Retinitis pigmentosa associated with ectopia lentis.	Arch Ophthalmol	120	852-854	2002
Tomita, H., Nakazawa, T., Sugano, E., Abe, T. and Tamai, M.	Nipradilol inhibits apoptosis by preventing the activation of caspase-3 via S-nitrosylation and the cGMP-dependent pathway.	Eur J Pharmacol	452	263-268	2002
Udono, T., Takahashi, K., Abe, T., Shibahara, S. and Tamai, M.	Elevated immunoreactive-adrenomedullin levels in the aqueous humor of patients with uveitis and vitreoretinal disorders.	Peptides	23	1865-1868	2002
Yamaguchi, K., Tomita, H., Sugano,	Mitogen-activated protein kinase inhibitor, PD98059, inhibits rat retinal pigment epithelial cell	Jpn J Ophthalmol	46	634-639	2002

E., Nakazawa, T. and Tamai, M.	replication by cell cycle arrest.				
Yoshida M, Abe T, Kano T, and Tamai M.	Two types of optical coherence tomographic images of retinal pigment epithelial detachments with different prognosis.	Br. J. Ophthal mol.	86	737-739	2002
玉井 信	加齢黄斑変性：病態研究と治療法の新しい展開	臨眼	54	1664-1673	2000
玉井 信	日本における網膜・視神経の移植研究の歩みと世界の現況	日本の眼科	71	113-16	2000
山口 克宏, 玉井 信	眼科感染症	化学療法の領域	16	203-208	2000
和田裕子、玉井信	アレスチン遺伝子異常による網膜変性(2)アレスチンとは	臨眼	54	1656-1658	2000
和田裕子 中沢満 玉井信	アレスチン遺伝子異常による網膜変性(3)小口病2	臨眼	54	1767-1770	2000
和田裕子 中沢満 玉井信	アレスチン遺伝子異常による網膜変性(4)小口病3	臨眼	54	1885-1887	2000
和田裕子、板橋俊隆、玉井信	アレスチン遺伝子異常による網膜変性(2)アレスチンとは	臨眼	55	1946-1948	2001
和田裕子、板橋俊隆、玉井信	XLRS1遺伝子異常と網膜分離症(6)	臨眼	55	1828-1829	2001
和田裕子、玉井信	XLRS1遺伝子異常と網膜分離症(5)	臨眼	55	1710-1711	2001
和田裕子、佐藤久恵、玉井信	XLRS1遺伝子異常と網膜分離症(4)	臨眼	55	1603-1605	2001
和田裕子、飯塚基史、玉井信	XLRS1遺伝子異常と網膜分離症(3)	臨眼	55	1495-1497	2001
和田裕子、玉井信	XLRS1遺伝子異常と網膜分離症(2)	臨眼	55	1374-1376	2001
和田裕子、玉井信	XLRS1遺伝子異常と網膜分離症(1)	臨眼	55	1603-1605	2001
和田裕子、玉井信	RPE65遺伝子異常と網膜変性(1)	臨眼	55	401-403	2001
和田裕子、玉井信	RDH5遺伝子異常と眼底白点症(3)	臨眼	55	255-257	2001
和田裕子、玉井信	RDH5遺伝子異常と眼底白点症(2)	臨眼	55	141-143	2001

和田裕子、玉井信	RDH5遺伝子異常と眼底白点症(1)	臨眼	55	65-68	2001
和田裕子、中沢満、玉井信	アレスチン遺伝子異常と網膜変性(4)	臨眼	54	1885-1887	2000
和田裕子、中沢満、玉井信	アレスチン遺伝子異常と網膜変性(3)	臨眼	54	1767-1779	2000
和田裕子、玉井信	アレスチン遺伝子異常と網膜変性(2)	臨眼	54	1656-1658	2000
和田裕子、中沢満、玉井信	アレスチン遺伝子異常と網膜変性(1)	臨眼	54	1541-1543	2000
玉井信、和田裕子	ペリフェリン/RDS遺伝子異常による網膜色素変性 (7)	臨眼	54	1420-1424	2000
直井信久、中沢満、和田裕子、玉井信	ペリフェリン/RDS遺伝子異常による網膜色素変性 (6)	臨眼	54	1322-1325	2000
玉井信、和田裕子、中沢満	ペリフェリン/RDS遺伝子異常による網膜色素変性 (5)	臨眼	54	1037-1039	2000
玉井信、和田裕子、中沢満	ペリフェリン/RDS遺伝子異常による網膜色素変性 (4)	臨眼	54	757-760	2000
山田翼、中川陽一、和田裕子、玉井信	Low Vision Evaluator(LoVE)による網膜色素変性の視機能評価	臨眼	54	516-520	2000
玉井信、和田裕子、中沢満	ペリフェリン/RDS 遺伝子異常による網膜色素変性 (2)	臨眼	54	298-300	2000
玉井信、和田裕子、中沢満	ペリフェリン/RDS遺伝子異常による網膜色素変性 (1)	臨眼	54	236-238	2000

20020676

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.10- P.16の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。