

20020709

厚生労働科学研究研究費補助金
特定疾患対策研究事業

**網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究
平成14年度 総括・分担研究報告書**

**Research Committee on
Chorioretinal Degeneration and Optic Atrophy,
The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, 2002**

主任研究者 石橋 達朗 (九州大学医学部眼科)

平成15(2003)年3月

Chairman : Tatsuro Ishibashi, M.D.

Department of Ophthalmology

Graduate School of Medical Sciences

Kyushu University

Fukuoka, Japan

厚生労働科学研究研究費補助金
特定疾患対策研究事業

網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究

平成15(2003)年3月

主任研究者 石橋 達 朗
九州大学医学部 眼科

目 次

I. 班員構成	1
II. 総括研究報告	3
網膜色素変性症診断基準および個人調査票の改訂（案）	7
III. 分担研究報告	
LoVE を用いた小児の視機能評価	11
（東 北 大 学）	板橋 俊隆、國方 彦志 中川 陽一、和田 裕子 佐藤 肇、川村 后幸 西郷 陽子、太田 五月 遠藤 五月、玉井 信
エレクトロポレーション法による結膜濾過胞への遺伝子導入	14
（弘 前 大 学）	間宮 和久、大黒 浩 丸山 幾代、高野 淑子 山崎 仁志、目時 友美 宮川 靖博、石川 太 中沢 満
神経保護因子導入細胞移植の局所および、全身の反応	16
（東 北 大 学）	阿部 俊明、西郷 陽子 北条 昌芳、菅野江里子 富田 浩史、吉岡 由貴 鹿野 哲也、玉井 信
網膜虚血再還流障害においてミュラー細胞特異的に発現するヘムオキシゲナーゼ-1の解析	19
（信 州 大 学）	片井 直達、新井 郷子 吉村 長久
Mitogen-activated-protein-kinase (MAPK) の Müller 細胞における役割	21
（東 北 大 学）	中澤 徹、玉井 信
高分子強膜内インプラントによる後眼部への薬物デリバリー	31
（名 古 屋 市 立 大 学）	岡部 高明、木村 英也 岡部 純子、加藤 亜紀 久納 紀之、野崎 実穂 小椋祐一郎

網膜色素変性患者における GCAP2 遺伝子異常の検索	40
(弘前大学) 佐藤 元哉、柳橋さつき 中沢 満	
IMPDH1 遺伝子異常の解析および臨床像の検討 — 人種差による変異の違いについて —	42
(東北大学) 和田 裕子、高橋 真弓 多田 麻子、板橋 俊隆 阿部 俊明、玉井 信	
完全型先天停止性夜盲と NYX 遺伝子の変異	45
(名古屋大学) 中村 誠、林 建 伊藤 正、寺崎 浩子 三宅 養三	
抗網膜抗体を有する網膜色素変性様症例	48
(京都大学) 高橋 政代、大音壮太郎 雨宮かおり、沢村 恵 本田 孔士	
先天網膜異形成における ND gene および RSl gene の検討	52
(鹿児島大学) 伊佐敷 靖、坂本 泰二	
rd マウス網膜に対するカルシウム拮抗剤の影響	60
(弘前大学) 高野 淑子、大黒 浩 目時 友美、中沢 満	
RCS ラットの網膜変性の病態	65
(弘前大学) 大黒 浩、山崎 仁志 目時 友美、佐藤 元哉 柳橋さつき、中沢 満	
アポトーシスを起こした視細胞の処理機構と網膜保護	69
(九州大学) 久富 智朗、園田 康平 堤 千佳子、喬 紅 石橋 達朗	
(鹿児島大学) 坂本 泰二	
錐体 ERG における ON 成分と OFF 成分の干渉	72
(名古屋大学) 近藤 峰生、上野 真治 丹羽 泰洋、寺崎 浩子 三宅 養三	
網膜血管新生に関与する遺伝子の検索	83
(信州大学) 佐藤 敦子、片井 直達 渋谷 宏人、菊池 孝信 吉村 長久	

マイクロアレイを用いたヒト網膜の加齢に関する遺伝子発現の解析	85
(九州大学)	吉田 茂生、吉田 綾子 石橋 達朗
網膜静脈分枝閉塞症に対するテノン嚢下トリアムシノロン注射の効果	97
(大阪大学)	五味 文、松村 永和 沢 美喜、生野 恭司 瓶井 資弘、大路 正人 田野 保雄
近視性黄斑円孔網膜剥離に対する内境界膜剥離の意義	100
(大阪大学)	生野 恭司、沢 美喜 五味 文、瓶井 資弘 大路 正人、田野 保雄
成体網膜幹細胞の性状解析	127
(国立国際医療センター研究所)	柳 靖雄、井上 祐治 大河内仁志
(東京大学)	玉置 康裕、新家 眞
サル ES 細胞から分化誘導した網膜色素上皮細胞	132
(京都大学)	春田 雅俊、高橋 政代
(理化学研究所)	笹井 芳樹
(京都大学)	河崎 洋志、雨宮かおり 大音壮太郎、本田 孔士 末盛 博文、中辻 憲夫 北田 容章、井出 千束
網膜侵襲の少ない人工網膜電極の試作	141
(名古屋大学)	鈴木 聡、寺崎 浩子 三宅 養三
サル由来レンチウイルス (SIV) ベクターを用いた色素上皮由来因子 (PEDF) 遺伝子導入による RCS ラットの視細胞変性抑制効果	143
(九州大学)	宮崎 勝徳、池田 康博 米満 吉和、居石 克夫 石橋 達朗、後藤 純信 飛松 省三
(鹿児島大学)	坂本 泰二
(DNAVEC 研究所)	田端 寿晃、上田 泰次 長谷川 護
日本人における加齢黄斑症の危険因子：久山町研究	147
(九州大学)	宮崎 美穂、石橋 達朗 中村 秀敏、久保 充明 清原 裕

レーザーSpeckル法を用いた萎縮型加齢黄斑変性の脈絡膜循環の検討	151
(大阪大学)	沢 美喜、五味 文 生野 恭司、瓶井 資弘 大路 正人、田野 保雄
出血性色素上皮剥離をきたすポリープ状脈絡膜血管症のIA所見	161
(日本大学・駿河台)	森 隆三郎、湯沢美都子
ポリープ状脈絡膜血管症の長期経過	164
(九州大学)	野田 佳宏、宮崎 美穂 大島 徹、石橋 達朗
ポリープ状脈絡膜血管症の病理所見	167
(鹿児島大学)	大久保明子、鮫島 宗文 上村 昭典、上田 茂 坂本 泰二
加齢黄斑変性におけるRetinal Angiomatous Proliferation	169
(日本大学・駿河台)	新井 恵子、川村 昭之 湯沢美都子
脈絡膜新生血管に対する栄養血管凝固の長期成績	173
(香川医科大学)	山内 一司、野本 浩之 山地 英孝、白神 史雄
低出力による経瞳孔温熱療法の試み	183
(名古屋市立大学)	奥田 正俊、吉田 宗徳 山田 潔、森田 裕 松原 明久、冨田 一之 小椋祐一郎
経瞳孔温熱療法の6か月経過	202
(日本大学・駿河台)	松本 容子、湯沢美都子
(市立札幌病院)	古庄 史枝、竹田 宗泰
脈絡膜新生血管に対する経瞳孔温熱療法とトリアムシノロンテノン嚢下球後注射の併用療法	205
(香川医科大学)	田中 茂登、阿部 通子 野本 浩之、山地 英孝 白神 史雄
実験的脈絡膜新生血管に対するトリアムシノロンの後部テノン嚢下投与による抑制効果の検討 ..	214
(名古屋市立大学)	加藤 亜紀、木村 英也 岡部 高明、岡部 純子 久納 紀之、野崎 実穂 小椋祐一郎

Retinal Angiomatous Proliferation の治療経過	226
(日本大学・駿河台)	新井 恵子、湯沢美都子
虹彩色素上皮細胞における内在性 lysosome の発現と貪食能について	230
(東北大学)	菅野江里子、富田 浩史 阿部 俊明、平 光 玉井 信
実験的脈絡膜血管新生における眼浸潤炎症細胞の種類と役割	235
(九州大学)	堤 千佳子、園田 康平 石橋 達朗
トロンビン存在下における網膜色素上皮細胞と単球の共培養による IL-8、MCP-1 の産生	239
(九州大学)	吉田 綾子、吉田 茂生 石橋 達朗
(ミシガン大学眼科)	Susan G. Elner Victor M. Elner
脈絡膜新生血管に対する黄斑移動術 — 全周切開法と強膜短縮法 —	253
(名古屋大学)	石川 浩平、寺崎 浩子 鈴木 俊光、鈴木 聡 三宅 養三
黄斑下血腫除去術の長期成績	256
(大阪大学)	瓶井 資弘、生野 恭司 相馬 剛、伊藤 重雄 田野 保雄
加齢黄斑変性症に対する脈絡膜新生血管除去術の5年間の成績	261
(名古屋市立大学)	野崎 実穂、服部 知明 吉田 宗徳、小椋祐一郎
近視性新生血管黄斑症に対する強膜短縮黄斑移動術後の両眼視機能	272
(日本大学・駿河台)	島田 宏之、菊池由夏子 福田 匠、藤田 京子 湯沢美都子
脈絡膜新生血管除去術時の網膜色素上皮自家移植	276
(日本大学・駿河台)	島田 宏之、広瀬 朝士 藤田 京子、森 隆三郎 湯沢美都子
近視性新生血管黄斑症に対する網膜全周切開による黄斑移動術の視力成績	280
(大阪大学)	大路 正人、不二門 尚 細島 淳、生野 恭司 五味 文、瓶井 資弘 田野 保雄

両眼黄斑部に萎縮病変を有する患者における異なる文字サイズの読書時に観察される複数の固視点 ……	308
(日本大学・駿河台)	松本 容子、湯沢美都子
(東京女子大学)	小田 浩一
加齢性黄斑変性の QOL 評価 ……………	312
(日本大学・駿河台)	湯沢美都子、李 才源
(パブリックヘルスリサーチセンター)	鈴鴨よしみ
(京都大学)	福原 俊一

I. 班 員 構 成

研 究 班 構 成

区 分	氏 名	分担研究項目	所 属	職 名
主任研究者	石 橋 達 朗	班長、研究総括、症例の整理	九州大学眼科	教 授
分担研究者	新 家 眞	視神経萎縮の病態解明と治療	東京大学眼科	教 授
	小 椋 祐一郎	加齢黄斑変性の治療	名古屋市立大学眼科	教 授
	坂 本 泰 二	網膜への遺伝子導入	鹿児島大学眼科	教 授
	白 神 史 雄	加齢黄斑変性の治療	香川医科大学眼科	教 授
	高 橋 政 代	視神経幹細胞移植の基礎研究	京都大学附属病院探索医療センター	助教授
	田 野 保 雄	加齢黄斑変性の治療 人工視覚システムの開発	大阪大学眼科	教 授
	玉 井 信	視神経網膜変性の分子遺伝 人工視覚システムの開発	東北大学眼科	教 授
	中 江 公 裕	失明原因の調査研究	獨協医科大学公衆衛生	名誉教授
	中 沢 満	網膜変性の分子遺伝	弘前大学眼科	教 授
	三 宅 養 三	網膜変性の病態解明 人工視覚システムの開発	名古屋大学眼科	教 授
	湯 沢 美都子	加齢黄斑変性の治療	日本大学駿河台病院眼科	助教授
	吉 村 長 久	加齢黄斑変性の病態解明	信州大学眼科	教 授
	事 務 局	畑 快 右		九州大学眼科 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 TEL : 092-642-5648 FAX : 092-642-5663 (今村万里・沖崎史枝)

Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

総 括 研 究 報 告

主任研究者 石橋 達朗

九州大学大学院医学研究院眼科学分野教授

【研究要旨】

本研究は、難治性・進行性で予後不良な疾患である加齢黄斑変性、網膜色素変性に代表される遺伝性網脈絡膜変性、および視神経萎縮を主な対象とし、その病態解明と科学的根拠に基づいた有効な治療法確立を目的としている。

加齢黄斑変性は高齢者の失明原因として増加傾向にあり、我が国でも高齢化が進む近い将来には失明原因の主因になると予測される。社会的にもその病態解明・治療法開発は重要課題の一つである。これまで脈絡膜新生血管に対して、レーザー治療や低容量放射線照射が進行防止に有効な症例もあることが確認されてはいるものの、視力改善効果は満足できるものではなかった。これに対し、新たに光線力学療法と経瞳孔的温熱療法が開発され、今回はその臨床治験を行い、日本人患者に対する有効性を検討した。その結果、まずは光線力学療法に関して、日本人患者に対しては視力維持もしくは視力改善効果も期待しうることが確認された。

また、基礎的研究により、加齢黄斑変性の病態形成に炎症性の反応が増悪因子となっている可能性を明らかにした。これをもとに、加齢黄斑変性に対する抗炎症目的でのステロイド治療の有効性を検討するとともに、眼局所にステロイド薬の徐放剤をインプラントで留置するという新たなドラッグデリバリーシステムの開発を試みた。

網膜色素変性は遺伝性・難治性・進行性の疾患であり、我が国の失明原因の約一割を占める。そこで、発症予測や早期診断の有用性を意義づけるべく、原因となる遺伝子異常の解析をこれまでに引き続き行った。その結果、日本人特有とも考えられる新たな遺伝子変異を明らかにした。さらに遺伝子治療の臨床応用へ向けて、催炎性や発現量・発現期間の問題を解決すべく新たな発現ベクターの開発も行った。網膜組織へ補足遺伝子を搭載した細胞を移植することや、神経保護因子の遺伝子を直接導入することで、この疾患に対する遺伝子治療の可能性を示した。また患者の精神的・肉体的苦痛の軽減を目的に、色素変性症臨床個人調査票の見直しも行った。

視神経萎縮は病態解明や治療法開発が困難な分野ではあるが、主に網膜細胞死のメカニズム解明や、それをいかに防ぐかという方向性で研究を行った。実験的網膜剥離を作成し、アポトーシスに陥った視細胞が処理される過程について明らかにし、網膜には二次的ネクロシスの防御機構が存在することを示した。またアポトーシスを抑制すべく、カルシウムチャンネルブロッカーなど、薬物治療の可能性について検討した。

高度に視力が障害された患者の視機能評価や、薬剤による治療効果を正しく評価することは、現在行われている視力検査法では判定困難である。そこで光覚測定装置である Low Vision Evaluator (LoVE) を用いた評価の妥当性を再検討した。さらに、失明者に対する電気刺激による人工網膜の開発に加えて、胚性幹細胞など、幹細胞からの網膜細胞への分化誘導についても研究を行った。

【分担研究者】

中江公裕（獨協医科大学・公衆衛生・名誉教授） 玉井 信（東北大学・眼科・教授） 旧野保雄（大阪大学・眼科・教授） 新家 真（東京大学・眼科・教授） 小椋祐一郎（名古屋市立大学・眼科・教授） 吉村長久（信州大学・眼科・教授） 三宅養三（名古屋大学・眼科・教授） 中沢 満（弘前大学・眼科・教授） 白神史雄（香川医科大学・眼科・教授） 湯沢美都子（日本大学駿河台病院・眼科・助教授） 坂本泰二（鹿児島大学・眼科・教授） 高橋政代（京都大学・探索医療センター・助教授）

A. 研究目的

1. 加齢黄斑変性に対し、新たな治療法として期待される光線力学療法および経瞳孔的温熱療法について、日本人患者に対する有効性を検討し、その治療プロトコルを作成する。
2. 加齢黄斑変性の病態形成における分子メカニズムをより詳細に解明し、根拠に基づいた薬物療法を開発すると同時に、効率的なドラッグデリバリーシステムを開発する。
3. 日本人患者において、網膜色素変性の原因となる変異遺伝子の検索を引き続き行う。また、網膜色素変性・加齢黄斑変性に対する細胞移植治療ならびに遺伝子治療法を確立する。
4. 視神経萎縮における病態解明と治療法の開発。
5. 網膜色素変性症臨床調査個人票の見直し。

B. 研究方法

1. 加齢黄斑変性に対する光線力学療法について、まずは米国でのプロトコルに従い、血管造影所見や視力予後を指標として、日本人患者に対する有効性を国内多施設で検討した。現在、その長期予後について経過観察中である。さらに、経瞳孔的温熱療法についても臨床試験を進行中である。
2. 加齢黄斑変性の動物モデルについては、強レーザー光凝固を用いて脈絡膜新生血管を誘導する創傷治癒モデルを用いた。この動物モデルにおいて、マクロファージを中心とした細胞動態について解析した。培養系においては、網膜色素上皮細胞とマクロファージを接触・非接触状態で共培養することで、より vivo に近い状態を再現し、サイトカインやケモカインの発現変化について検討した。
また、加齢黄斑変性の病態形成に炎症反応が関与していることが明らかになってきていることから、ステロイド薬による治療に関し検討した。一つは脈絡膜血管新生モデル対しステロイド徐放剤であるトリアムシノロンをテノン嚢下に局所投与することで、新生血管膜の形成に与える影響を検討した。もう一つは、高分子を用いたドラッグデリバリーシステムを開発し、薬剤を有効濃度で長期にわたり目的部位にターゲティングする方法について検討した。
3. 網膜色素変性の原因遺伝子解析に関しては、患者の末梢白血球より DNA を抽出し、目的遺伝子を PCR 法にて増幅し、スクリーニングした後異常が検出された症例では塩基配列決定を行った。また、変異のみられた症例では、眼科的検査と家系調査を可及的に行い、表現型との連鎖を確認した。

遺伝子導入については、発現量や発現期間の問題を解決すべく、Simian Immunodeficiency Virus (SIV) -based lentivirus vector を用いて、ラット網膜色素上皮細胞に安定した長期の遺伝子発現が可能か検討した。神経保護因子である色素上皮由来因子を網膜に導入・発現させ、既存の網膜色素変性症モデルで、視細胞変性に対する抑制効果についても検討した。

細胞移植治療を目的とし、患者虹彩から色素上皮細胞をあらかじめ分離培養し、増殖させた後に細胞シートとして傷害色素上皮部に直接移植する方法や、培養細胞に神経保護因子の遺伝子を導入した後に移植する有効性などについても検討を加えた。またカニクイザル胚性幹細胞を、マウス頭蓋骨髄由来 PA6 細胞をフィーダー細胞として分化誘導培養液にて培養し、組織学的に色素上皮細胞への分化を確認した。

4. 視神経萎縮については、実験的網膜剥離モデルを作成し、視細胞のアポトーシスのメカニズムならびに、アポトーシスに陥った細胞の処理機構について組織学的に検討した。人工視覚（網膜）システムについては、電極をより少ない侵襲で網膜上に挿入する術式について検討した。

また光覚測定装置 LoVE による評価の有用性を確認する目的で、小学生の学童と、3～6才までの小児を対象としてその信頼性を検討した。

5. 網膜色素変性症臨床個人調査票に関して、疾患の性質上、新規・更新いずれの場合も同じ検査を繰り返し行うことは、患者にとって精神的・肉体的苦痛になるばかりでなく、それに要する医療費も決して無視できない。そこで、繰り返し行う必要が無いと考えられる検査については可能なだけ削除する方向で見直しを行った。

(倫理面への配慮)

対象とする遺伝性変性疾患の遺伝子診断を行う場合は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文部科学省・経済産業省告示第1号）を遵守した。対象者に対する不利益・危険性を除去し、インフォームドコンセントを得た上で検体を採取し、結果に関しては本人の知る権利および知らない権利を尊重した。個人のプライバシーは厳守するとともに、本人の自主性を尊重し、治験の途中であっても本人の申し出により中止の希望があればそれ以上の継続はしないこととした。また細胞移植による治療に関しては当該施設における倫理委員会の許可のもとに行った。動物実験時には Association for Research

in Vision and Ophthalmology の定めた動物実験のためのガイドラインを厳守し、動物愛護上の配慮を十分に行った。

C. 研究結果

1. 光線力学療法については既に国内多施設による臨床治験が終了している。米国での効果は視力維持に留まり、あまり視力改善効果は期待できないと考えられていた。しかし、日本人患者に対しては同等もしくはより有効である結果が得られた。既に厚生労働省へ認可申請中である。経瞳孔的温熱療法については現在臨床試験を進行中でその経過を観察中であるが、約半数に活動性の低下を認めており、組織傷害性が低く安全性が高いことを確認している。
2. ヒト網膜における加齢に伴った遺伝子レベルの発現変化について、マイクロアレイを用いて解析し、神経伝達やストレス反応の変化が網膜の加齢と密接に関連している可能性を示した。また疫学調査から、高血圧が危険因子の一つであることも明らかにした。

脈絡膜新生血管の形成には局所炎症の関与が考えられている。実験的脈絡膜血管新生モデルにおいてはマクロファージが促進的に作用していた。培養実験系では、マクロファージと網膜色素上皮細胞の相互作用によって、種々のケモカインやサイトカインが産生されることを確認した。

一方、ドラッグデリバリーシステムに関しては、ステロイド薬を生体非分解性ポリマーであるエチレン酢酸ビニル共重合体に包埋することによって、0次溶出可能なインプラント剤を作製した。これを強膜内にインプラントすることによって、網脈絡膜組織内において一ヶ月間薬物有効濃度を維持することが可能であった。また実験的脈絡膜血管新生モデルにおいて、ステロイド薬の後部テノン嚢下注射が、新生血管膜の形成を有意に抑制することを確認した。

3. これまでも網膜色素変性の原因遺伝子として、日本人固有の遺伝子変異を数多く報告してきた。今回さらに常染色体優性遺伝性網膜色素変性患者において、細胞内の cGMP 濃度を維持するために必要な GCAP-2 遺伝子の異常がその原因となっている可能性を示した。またこれまでに候補遺伝子として報告されている IMPDH1 遺伝子の解析を日本人に対して行ったところ、欧米人とは異なる新規変異を確認した。あらためて遺伝子異常の人種差が大きいことが確認され、日本人における遺伝子異常の解析を更に進めていく意義があると考えられた。

治療については加齢黄斑変性に対して新生血管抜去術などを行うと、病勢の鎮静化は得られても、色素上皮細胞や網膜が障害されることが問題である。そこで、患者虹彩よりあらかじめ色素上皮細胞を分離培養し、この細胞に種々の神経保護因子の遺伝子を導入し、その後に網膜下へ再移植する治療法の可能性を示した。加えて、胚性幹細胞や網膜幹細胞から各種網膜細胞へと分化誘導しうる可能性について示した。また遺伝子を直接導入する戦略においても、その催炎性や発現量・発現期間など解決すべき問題が残されている。今回、長期発現型のウイルスベクターであるサル由来レンチウイルスベクターを独自に開発し、その網膜への遺伝子導入特性を明らかにした。さらに、網膜色素変性モデルラットの網膜に神経保護因子である色素上皮由来増殖因子の遺伝子を導入することによって、その視細胞変性を抑制可能であることを明らかにした。またその効果は視細胞のアポトーシス抑制効果であることも確認した。

さらに、今現在使用可能であるカルシウム拮抗薬が、色素変性モデルラットの網膜を構造的・機能的に保護する作用を有することを明らかにした。

4. 実験的網膜剥離においては視細胞がアポトーシスに陥るが、アポトーシスに陥った細胞は、網膜下腔に浸潤した骨髄由来マクロファージによって処理されることによって二次的ネクロトーシスを抑制し、残存組織を保護する機構が存在する可能性を示した。アポトーシスを抑制すべく、網膜色素変性同様にカルシウムチャンネルブロッカーや各種の神経保護因子を用いた研究も進行中である。

また、高度に視力が障害された患者の視機能評価や、薬剤による治療効果を正しく評価することは、現在行われている視力検査法では判定困難である。そこで Low Vision Evaluator (LoVE) を用いた評価の妥当性を検討したところ、少なくとも小学生以上であれば信頼性があることを確認した。さらに、失明者に対する視覚補助具として人工網膜の開発を進めており、より少ない侵襲で網膜上に電極を設置する方法について示した。

5. 現在、網膜色素変性症臨床調査個人票の作成に際し、新規の場合は不可欠の検査としても、更新の場合も全く同様の検査を行っている。しかし疾患の性質上、少なくとも現時点では病態の改善は望みにくい。ならば一旦診断のついた者に対し、更新の度に造影検査や網膜電図の検査を繰り返すことは患者にとって大きな苦

痛であり、それに要する医療費も決して無視できない。患者の精神的・肉体的苦痛の軽減と医療費削減を目的として、新たな調査票を作成中である。

D. 考察

1. 光線力学療法については、日本人患者では有効な症例が多い結果が得られており、近い将来保険診療として採用されることが期待される。従来有効な手を施されることなく視力を失っていたような患者にとって大きな福音となる可能性があり、加齢黄斑変性が増加し続ける社会背景にあって不可欠な治療法の一つとなるであろう。さらに加齢黄斑変性に限らず、他の眼内血管新生性疾患などに対しても適応が拡大していくことも予測される。
2. 加齢黄斑変性の分子メカニズムとして局所炎症や、付随するケモカイン・サイトカインの関与が明らかになってきている。これらのことから抗炎症を目的とした治療法が選択肢の一つに加わろうとしている。またドラッグデリバリーシステムとして、長期間のステロイド徐放剤インプラントは、既にぶどう膜炎に対して臨床治療が進められている。その安全性が確認されれば、黄斑変性に対するインプラント治療開始に向けて、少なくとも安全面では大きな問題はないものと予測される。
3. 今回の報告でもわかるように、網膜色素変性の原因遺伝子には人種差が大きい。今後も引き続き遺伝子検索を進め、遺伝子治療を含めた有効な治療法確立へと帰結することを期待する。遺伝子治療については、さしあたって神経保護因子を導入する方法が主な戦略になると考えられる。レンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入について、今後は霊長類を対象とした研究を計画しており、その安全性と効果の確認を経て、ヒトへの臨床応用も期待される。また幹細胞から網膜細胞への分化誘導にも成功しており、単独あるいは目的遺伝子を搭載させて細胞移植を行うなど、今後大いに発展性が期待される分野である。
4. 視神経萎縮についてはやはりその病態解明には悩まされる分野である。但し、神経節細胞を含めた網膜細胞死のメカニズムやその制御に関しては成果が得られており、正常眼圧緑内障などとの関連からも有効な薬物療法の確立が期待される。また進行した症例に対する薬物療法の効果判定に根拠を持たせるべく、LoVEを用いた多施設による検討も必要であろう。

人工網膜は技術的に困難な分野であることに

変わりはないが、電気刺激による人工網膜ばかりでなく、幹細胞からの網膜再生も弱いながらも着実に現実味を帯びてきている。失明患者にとってその期待は計り知れず、さらに発展させねばならない分野の一つである。

5. 新たに作成した個人調査票に沿った評価法によって、患者の精神的・肉体的苦痛ばかりでなく、過剰な医療費の削減につながるものと考えられる。また将来的に遺伝子治療などによって病態が軽快した者については一般医療へ移行することも考えられる。さらに、個人調査表をデータベース化することによって今後の疫学調査に活用し、各患者の病状や治療効果のより明確な把握が期待される。

E. 結論

日常生活を営む上で、その大半を依存する視覚情報を人生の途中で失う苦痛は計り知れない。国際保険機関と国際失明予防機構は、世界の予防・治療可能な失明者を根絶することを目的として、1999年に VISION 2020 を立ち上げ、厚生労働省、日本眼科学会、日本眼科医会もこれに署名している。現時点では、糖尿病網膜症や緑内障がその主な対象になると考えられる。本研究班が対象とする進行性・難治性疾患は、治療はおろか病態の解明すら未だ不明な部分が多い。それでも本報告でわかるように、徐々にではあるが病態の本質が明らかにされつつあり、治療に関してもまんざら夢物語ではなくなっている。今後、ヒトゲノムの機能解析が急速に進むものと予測される。例えば網膜各種細胞への分化誘導因子もゲノム解析の面から明らかになってくる可能性があり、それを本研究で行っている細胞移植治療や遺伝子治療へ応用することが、今後の失明予防戦略の一つの軸になるものと考えられる。現在対象としている難治性疾患が、近い将来にその一部でも治療可能な疾患として、本研究班の対象外疾患となることを目標として、さらに研究を進展させていきたい。

網膜色素変性症診断基準および個人調査票の改訂（案）

現在、網膜色素変性症臨床調査個人票の作成に際し、新規の場合は不可欠の検査としても、更新の場合も全く同様の検査を行っている。しかし疾患の性質上、少なくとも現時点では病態の改善は望みにくい。ならば一旦診断のついた者に対し、更新の度に造影検査や網膜電図の検査を繰り返し行うことは患者にとって大きな苦痛であり、それに要する医療費も決して無視できない。患者の精神的・肉体的苦痛の軽減と医療費削減を目的として、新たな調査票を作成中である。

網膜色素変性症の診断基準

1. 自覚症状

- ① 夜盲
- ② 視野狭窄
- ③ 視力低下

2. 臨床検査所見

(1) 眼底所見

網膜血管狭小

粗糙胡麻塩状網膜

骨小体様色素沈着

白点状

(2) 網膜電図の振幅低下又は消失

(3) 蛍光眼底造影所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光

〔診断の判定〕

- ① 進行性の病変である。
- ② 自覚症状で、上記のいずれか1つ以上がみられる。
- ③ 眼底所見で、上記のいずれか2つ以上がみられる。
- ④ 網膜電図で、上記の所見がみられる。
- ⑤ 蛍光眼底造影で、上記の所見がみられる。(アレルギーがあり検査不可能な場合は除外)
- ⑥ 炎症性又は続発性でない。

上記、①～⑥のすべてを満たすものを、特定疾患としての網膜色素変性症と診断する。

3. 重症度分類

I度：矯正視力0.7以上、かつ視野狭窄なし

II度：矯正視力0.7以上、視野狭窄あり

III度：矯正視力0.7未満、0.2以上

IV度：矯正視力0.2未満

(注) 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

4. 特定疾患治療研究事業の対象範囲

診断基準により網膜色素変性症と診断された者のうち、重症度分類のII、III、IV度の者を対象とする。

網膜色素変性症臨床調査個人票

(新規)

ふりがな 氏名			性別	1.男 2.女	生年 月日	1.明 2.大 3.昭 4.平	年 月 日
住 所	〒 _____ Tel (_____)			出生都 道府県	発病時 の職業		
発病年月	1.昭和 2.平成	年 月	初診 年月日	1.昭和 2.平成	年 月 日	保険 種別	1.政 2.組 3.共 4.国 5.介 6.その他()
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明	受診状況	通院(年 月間)、入院(年 月間)				
<疾患の病型分類> 1. 孤発型 2. 常染色体優性遺伝型 3. 常染色体劣性遺伝型 4. X染色体劣性遺伝型 5. 二遺伝子異常型							
症 状 及 び 所 見	1. 経過 経過が進行性の病変で 1.ある 2.ない 3.不明 2. 自覚症状 (1) 夜盲 1.あり 2.なし 3.不明 (2) 視野狭窄 1.あり 2.なし 3.不明 (3) 視力低下 1.あり 2.なし 3.不明 3. 臨床検査所見 (1) 眼底所見：網膜血管狭小 1.あり 2.なし 3.不明 粗糙胡麻塩状網膜 1.あり 2.なし 3.不明 骨小体様色素沈着 1.あり 2.なし 3.不明 白点状 1.あり 2.なし 3.不明 (2) 網膜電図 1.正常 2.異常(1.a、b波振幅低下 2.a、b波消失) 3.その他() (3) 蛍光眼底造影で網膜色素上皮萎縮による過蛍光 1.あり 2.なし 3.未施行 (4) 視力 右() 左() (5) 視野狭窄 1.あり(1.求心性 2.輪状暗点 3.地図状暗点 4.中心暗点) 2.なし (以上(2)(5)については測定結果のコピーを添付して下さい)						
鑑別診断	以下の疾患が鑑別できること 1. 炎症性のもの (梅毒、トキソプラズマ感染など) 1.できる 2.できない 2. 続発性のもの (中毒性、外傷など) 1.できる 2.できない						
所属施設名 _____ (TEL ()) 所在地 _____ 主治医氏名 _____ ㊦ 記載年月日：平成 年 月 日							

留意事項：原則として6ヵ月以内の資料に基づき記入して下さい。
 ただし疾患(スモン、遺伝子検査を要するもの)によってはこの限りではない。

網膜色素変性症臨床調査個人票

(更新)

ふりがな 氏名			性別	1.男 2.女	生年 月日	1.明 2.大 3.昭 4.平	年 月 日
住所	〒 _____ Tel ()			出生都 道府県		発病時 の職業	
発病年月	1.昭和 2.平成	年 月	初診 年月日	1.昭和 2.平成	年 月 日	保険 種別	1.政 2.組 3.共 4.国 5.介 6.その他 ()
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明	受診状況	通院 (年 月間)、入院 (年 月間)				
<疾患の病型分類> 1. 孤発型 2. 常染色体優性遺伝型 3. 常染色体劣性遺伝型 4. X染色体劣性遺伝型 5. 二遺伝子異常型							
症状及 び所見	1. 経過 経過が進行性の病変で 1.ある 2.ない 3.不明 2. 自覚症状 (1) 夜盲 1.あり 2.なし 3.不明 (2) 視野狭窄 1.あり 2.なし 3.不明 (3) 視力低下 1.あり 2.なし 3.不明 3. 臨床検査所見 (1) 眼底所見：網膜血管狭小 1.あり 2.なし 3.不明 粗糙胡麻塩状網膜 1.あり 2.なし 3.不明 骨小体様色素沈着 1.あり 2.なし 3.不明 白点状 1.あり 2.なし 3.不明 (2) 視力 右 () 左 () (3) 視野狭窄 1.あり (1.求心性 2.輪状暗点 3.地図状暗点 4.中心暗点) 2.なし						
鑑別診断	以下の疾患が鑑別できること 1. 炎症性のもの (梅毒、トキソプラズマ感染など) 1.できる 2.できない 2. 続発性のもの (中毒性、外傷など) 1.できる 2.できない						
所属施設名 _____ (TEL ()) 所在地 _____ 主治医氏名 _____ ㊞ 記載年月日：平成 年 月 日							

留意事項：原則として6ヵ月以内の資料に基づき記入して下さい。
 ただし疾患（スモン、遺伝子検査を要するもの）によってはこの限りではない。

Ⅲ. 分担研究報告