

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15年度 総括研究報告書

主任研究者 玉井 信

平成16 (2004) 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 王井 信	1
II	分担研究報告 なし	
III	研究成果の刊行に関する一覧表	4
IV	研究成果の刊行物 別刷	15

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距離は実験動物から確人に行え、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。

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か、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な原因で

あるか、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し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「木杓神経」を用いて中枢へ誘導するという研究は、人網膜を再現する上で最も重要な点であるにもかかわらず、現在、研究が進んでいる。木杓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、充分再現可能なものと考えられる。培養神経細胞か中枢神経細胞とシナプスを形成すれば、中枢体からのパルス信号を中枢へ伝達することかでき、網膜神経節細胞か完全に死滅したり、中枢への神経経路か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か最人の特徴である。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、患者は周囲の状況か判断できるようになり、昼夜の区別かできないことに起因する日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かでき、精神的安定をもたらすことかできる。

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 法によって分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かあけられる。すでに当教では温度感受性 SV40large T 遺伝子を導入することにより網膜神経細胞を不活化することに成功しているか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、効率よく分離、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か可能となれば、次に軸索再生か重要である。神経節細胞の軸索再生は最近のトピックでもあり、多くの分子か明らかとなっている。活性化されたマクロファーンか分泌する分子、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か候補と考えられる。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気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、軸索伸展にとういった因子か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 網膜神経細胞の網膜への移植 幹細胞移植では前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か知られている。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。当教では、色素上皮細胞移植はすでに臨床応用しており、すくに入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か網膜に活着し、軸索再生、シナプスを再形成することか重要である。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か可能か *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て組織化学的に調へる。また、機能についても電気生理学的に調へる。

C 研究結果

これまでに種々のニューロトロフィンかGICの生存に重要な役割を持つことか報告されている。

軸索切断モデルて種々のニューロトロフィンのGICの生存に対する効果を検討したところ、BDNFが顕著な効果を示すことか明となった。BDNFレセプターである *trkB* のシグナリングは広く研究されており これまでに MAPK、PI3K を介する系か報告されている。とのシグナリリンク pathway を介するかは細胞の種類によって異なり、カンクリオンセルての報告はない。軸索切断モデルを用いてこれを検討した結果、U0126 (MAPK inhibitor)、LY294002 (PI3K inhibitor)のいずれの添加によっても BDNF の保護作用は減弱し、カンクリオンセルては両方の pathway か関係していることか明らかとなった。

これまでの *in vivo* *in vitro* の実験より、neurotrophin と呼ばれる分子群か神経節細胞 (RGC) 生存などに重要な役割をすることは判明したか、我々の最終目的である RGC の生存維持と軸索の伸長には RGC 自身の細胞内シグナル伝達や growth cone 内の特異的分子群について検討をする必要性にせまられ、BDNF のレセプターや細胞内シグナルについてさらに検討した。まず軸索の伸長などには GAP43 や SCG10 といった分子群か RGC 内に発現するか、それぞれには

family 遺伝子か存在し、成熟した RGC には SCLIP や stathmin といった分子か強く発現していることか判明した。さらに neurotrophin には Trk と呼ばれるレセプターか知られているか、BDNF は RGC には過去の報告のように TrkB レセプターによりシグナルか細胞内に伝達する。まず、細胞内では最初に Shc と呼ばれる分子かレセプター内のリン酸化部位に特異的に結合するか、RGC には BDNF によってリン酸化された部位に N-Shc/ShcC か結合することか判明した。しかもさらにその後は MAPK や PI3K の両方のシグナル系か活性化される。一方てこれらの特異的阻害剤の検討より、RGC 内にはそのほかの経路か存在することか推測された。RGC の回収はラット1丘より色素を注入して cell sorter を利用する方法とパニング法を利用して回収することに成功した。培養皿上て突起を伸ばす細胞は RGC の特異的な Thy1 抗体て染色され、GFAP,GS,Cytokeratin,Neurofilament などは染色されなかった。培養皿上て培養可能であるか、今後は網膜上て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かあると思われた。RGC 培養は工夫か必要であり、また、これまでのところ RGC の突起を進展させるためには BDNF かもっとも効果的であることか判明した。活性化されたマクロファージか分泌する分子、発生期の軸索伸長に参与する転写因子、または細胞内シグナル伝達分子などさらに検討か必要である。

同時に進行させた人工網膜チップの開発であるか、我々の最終目標は網膜チップ上ても電気刺激と RGC の培養であるために、人工網膜チップは内在型として、さらに我々のチップのきい特徴であ

る、積層型のものを開発した。光刺激処理回路などを積層するために光受光面積は有効に利用できる。24x24mmの仮のチップを試作したが、このチップは輝度に応じた電気信号を発生できることを確認した。またウサキ網膜上に24x40mmのダミーのチップを移植したが問題なく移植可能であることが判明した。

このチップ上に培養するRGCは、これまでの検討によればポリイミド、タンクステン、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、トレパンフルー-SDS染色で比較すると、RGC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かもしれない。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。

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表現するという、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かできないことか大きい原因であるか、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。我々が検討中の人工チップは輝度に応じた周波数の信号を再生でき、ウサキ眼内に移植可能であることが判明した。RGC内ではさまざまなシグナル伝達があり、RGCの生存、

軸索伸長にたいする効果的な細胞内シグナルをさらに検討する必要があるかもしれない。また、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。今回の我々の検討では、少なくとも神経節細胞の分離は確実に行え、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か判明した。

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関する研究を目的として研究してきた。神経節細胞の分離法、培養法は確立された。In vivo, In vitroの実験系より神経節細胞の軸索伸長、生存には数々のneurotrophinの中でもBDNFが重要で、効果的な役割をすることか判明した。しかし、神経節細胞へのBDNFシグナルの伝達にはまだ解明されていないものも存在する可能性もある。また、神経節細胞の人工眼チップへの親和性の問題や神経節細胞とチップの間のシグナル伝達の問題など、検討されるべき問題も残された。

F 健康危険情報 なし

G 研究発表

1 論文発表

1 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 2103-2107
- 2 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 90 121-124
- 3 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 43 858-63
- 4 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 3744-53
- 5 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 24 114-122
- 6 Sato, H , Wada Y , Abe T , Kawamura, M , Wakusawa, R and Tamai, M , Retinitis pigmentosa associated with ectopia lentis Arch Ophthalmol, 2002 120 852-854
- 7 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 452 263-8
- 8 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 1865-1868
- 9 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 46 634-639
- 10 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 2002,86 737-739
- 11 Yamaguchi K, Tomita H, Sugano E, Nakazawa T, Tamai M Mitogen-activated protein kinase inhibitor, PD98059, inhibits rat retinal pigment epithelial cell replication by cell cycle arrest Jpn J Ophthalmol 2002,46 634-639
- 12 Kano T, Abe T, Tomita H, Sakata T, Ishiguro S, 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 3744-3753
- 13 Kumikata H, Udono T, Nishikawa S, Tamai M Bilateral serous macular detachment in a patient with anaemic retinopathy secondary to gall bladder cancer Br J Ophthalmol

2002,86 1456-1457

14 Akiyama H, Nakazawa T, Shimura M, Tomita H, Tamai M Presence of mitogen-activated protein kinase in retinal Muller cells and its neuroprotective effect ischemia-reperfusion injury Neuroreport 2002,13 2103-107

15 Endo S, Tomita H, Ishiguro S, Tamai M Effect of betaxolol on aspartate aminotransferase activity in hypoxic rat retina in vitro Jpn J Pharmacol 2002,90 121-124

16 Udono T, Takahashi K, Abe T, Shibahara S, Tamai M Elevated immunoreactive-adrenomedullin levels in the aqueous humor of patients with uveitis and vitreoretinal disorders Peptides 2002,23 1865-1868

17 Tomita H, Nakazawa T, Sugano E, Abe T, Tamai M Nipradilol inhibits apoptosis by preventing the activation of caspase-3 via S-nitrosylation and the cGMP-dependent pathway Eur J Pharmacol 2002,452 263-268

18 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 2002,43 3319-26

19 Nakazawa T, Tomita H, Yamaguchi K, Sato Y, Shimura M, Kuwahara S, Tamai M Neuroprotective effect of nipradilol on axotomized rat retinal ganglion cells Curr Eye Res 2002,24 114-122

20 Nakazawa T, Nakano I, Sato M, Nakamura T, Tamai M, Mori N Comparative expression

profiles of Trk receptors and Shc-related phosphotyrosine adapters during retinal development potential roles of N-Shc/ShcC in brain-derived neurotrophic factor signal transduction and modulation J Neurosci Res 2002,68(6) 668-80

21 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 25-33

22 Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision Ophthalmology 2003,110 2386-2394

23 Udono T, Abe T, Sato H, Tamai M Bilateral central retinal artery occlusion in Churg-Strauss syndrome Am J Ophthalmol 2003,136 1181-1183

24 Wada Y, Abe T, Itabashi T, Sato H, Kawamura M, Tamai M Autosomal dominant macular degeneration associated with 208delG mutation in the FSCN2 gene Arch Ophthalmol 2003,121 1613-1620

25 Ito A, Yamaguchi K, Tomita H, Suzuki T, Onogawa T, Sato T, Mizutamari H, Mikkaichi T, Nishio T, Suzuki T, Unno M, Sasano H, Abe T, Tamai M Distribution of rat organic anion transporting polypeptide-E (oatp-E) in the rat eye Invest Ophthalmol Vis Sci 2003,44 4877-

- 26 Yasuda K, Shimura M, Nakazawa T, Sato H, Tomita H, Sugano E, Tamai M Expression and functional properties of unique inward rectifier K⁺ channel Kir7.1 in the porcine iris and retinal pigment epithelium *Curr Eye Res* 2003,27(5) 279-87
- 27 Abe T, Sugano E, Saigo Y, Tamai M Interleukin-1beta and barrier function of retinal pigment epithelial cells (ARPE-19) aberrant expression of junctional complex molecules *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003,44(9) 4097-104
- 28 Abe T, Sato M, Saigo Y, Tamai M Interferon gamma expression and clinical features in patients with acute retinal necrosis syndrome *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003,241(12) 982-7
- 29 Sugano E, Tomita H, Abe T, Yamashita A, Tamai M Comparative study of cathepsins D and S in rat IPE and RPE cells *Exp Eye Res* 2003,77 203-209
- 30 Nakazawa T, Yamaguchi K, Shimura M, Yoshida M, Yoshioka Y, Tamai M Clinical features of bilateral acute idiopathic maculopathy *Jpn J Ophthalmol* 2003,47 385-391
- 31 Itabashi T, Wada Y, Sato H, Kunikata H, Kawamura M, Tamai M Ocular findings in a Japanese family with an Arg41Trp mutation of the CRX gene *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003,241 535-540
- 32 Nakazawa T, Shimura M, Tomita H, Akiyama H, Yoshioka Y, Kudou H, Tamai M Intrinsic activation of PI3K/Akt signaling pathway and its neuroprotective effect against retinal injury *Curr Eye Res* 2003,26 55-63
- 33 Shimura M, Tatchana Y, Yasuda K, Saito S, Sasaki T, Tamai M Choroiditis in systemic lupus erythematosus systemic steroid therapy and focal laser treatment *Jpn J Ophthalmol* 2003,47 312-315
- 34 Aikawa H, Tomita H, Ishiguro S, Nishikawa S, Sugano E, Tamai M Increased expression of glutamate binding protein mRNA in rat retina after ischemia-reperfusion injury *Tohoku J Exp Med* 2003 199(1) 25-33
- 35 Udono-Fujimori R, Udono T, Totsune K, Tamai M, Shibahara S, Takahashi K Adrenomedullin in the eye *Regul Pept* 2003,112 95-101
- 36 Morita M, Ohneda O, Yamashita T, Takahashi S, Suzuki N, Nakajima O, Kawauchi S, Ema M, Shibahara S, Udono T, Tomita K, Tamai M, Sogawa K, Yamamoto M, Fujii-Kuriyama Y HLF/HIF-2alpha is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin *EMBO J* 2003,22 1134-1146
- 37 玉井信、和田裕子、阿部俊明、上井信 網膜色素変性に伴う囊胞様黄斑浮腫と硝子体手術 *臨眼* 56、1443-1446、2002
- 38 秋山博、中川陽一、高橋佳奈、和田裕子、玉井信 Low Vision Evaluator (LoVE) による周辺部残存視野の評価 *臨眼* 56、1377-1381、2002

- 39 板橋俊隆、中川陽一、玉井信 Acute Idiopathic blind spot enlargement syndrome (AIBSE) の 1 症例 臨眼 56、241-244、2002
- 40 板橋俊隆、和田裕子、佐藤肇、川村后幸、玉井信 CRX 遺伝子 Arg41Trp 変異を認めた錐体ジストロフィーの 1 家系 網膜脈絡膜萎縮調査研究班研究報告、106-108、2002
- 41 板橋俊隆、中川陽一、和田裕子、佐藤肇、川村后幸、玉井信 LoVE(Low Vision Evaluator) による網膜色素変性治療薬(ヘレニエン)の評価 網膜脈絡膜萎縮調査研究班研究報告、239-242、2002
- 98 川村后幸、和田裕子、佐藤肇、玉井信 HLA-B27陽性で網膜色素変性症を伴った1例 臨眼 56、1273-1276、2002
- 42 板橋俊隆、和田裕子、玉井信 CRX 遺伝子異常と網膜変性 (1) Arg41Trp 変異と常染色体優性錐体桿体ジストロフィー 臨床眼科 第 57 巻 第 8 号 1334-1337 2003 年
- 43 板橋俊隆、和田裕子、玉井信 CRX 遺伝子異常と網膜変性(2) Arg41Trp 変異と Arg43Cys 変異をもつ錐体桿体ジストロフィーの 2 家系 臨床眼科 第 57 巻 第 9 号 1420-1423 2003 年
- 44 和田裕子、玉井信 日本人常染色体優性網膜色素変性の分子遺伝学的検討 日本眼科学会雑誌 107 (11) 687-694、2003
- 45 和田裕子、板橋俊隆、玉井信 Peripherin/RDS 遺伝子異常による網膜変性 (9) -Arg172Trp 変異をもつ常染色体優性黄斑変性の一家系- 臨床眼科 第 57 巻 第 10 号 1578-1580 2003 年
- 46 玉井信 厚生省特定疾患調査研究班の取り組みを振り返って 臨床眼科 第 57 巻 第 10 号 別冊 2003 年
- 47 和田裕子、板橋俊隆、玉井信 Peripherin/RDS 遺伝子異常と網膜変性 (10) -Arg172Trp 変異をもつ常染色体優性錐体桿体ジストロフィーの 1 家系- 臨床眼科 第 57 巻 第 12 号 別冊 2003 年
- 48 和田裕子、玉井信 FSCN2 遺伝子異常と網膜変性 (4) 臨床眼科 第 57 巻 第 13 号 1762-1764 2003 年
- 49 富田浩史、玉井信 Drug Delivery System Vol 18 95-104、2003 通巻第 8 8 号
- 50 鈴木健史、和田裕子、玉井信 PAX6 遺伝子異常と無虹彩症 (1) 臨床眼科 第 57 巻 第 3 号 229-231 2003 年 医学書院
- 51 玉井信 臨床医学の展望 眼科学「日本医事新報」(第四一一二号)二〇〇三年一月五日発行
- 52 玉井信、野呂充 第 56 回日本臨床眼科学会 専門別研究会 福岡 眼先天異常 臨床眼科 第 57 巻 第 5 号 2003 年
- 53 鈴木健史、和田裕子、玉井信 PAX6 遺伝子異常と無虹彩症 (2) 臨床眼科 第 57 巻 406-408 第 5 号 2003 年
- 54 鈴木健史、和田裕子、玉井信 PAX6 遺伝子異常と無虹彩症 (3) 臨床眼科 第 57 巻 第 4 号 658-661 2003 年 医学書院
- 55 鈴木健史、和田裕子、玉井信 PAX6 遺伝子異常と無虹彩症 (4) 臨床眼科 第 57 巻 第 6 号 926-929 2003 年
- 56 北條昌芳、阿部俊明、鹿野哲也、玉井信 眼瞼結膜に局限したクリプトコッカス症の 1 例 臨床眼科 第 57 巻 第 7 号 1253-1255 2003 年
- 57 和田裕子、玉井信 ロドプシン遺伝子異常と網膜色素変性 (2) 臨床眼科 第 57 巻 第 7 号

1170-1172 2003年

58 板橋俊隆、和田裕子、玉井信 CRX遺伝子異常と網膜変性(1) Arg41Trp変異と常染色体優性錐体桿体シストロフィー 臨床眼科 第57巻第8号 1334-1337 2003年

59 板橋俊隆、和田裕子、玉井信 CRX 遺伝子異常と網膜変性(2)Arg41Trp 変異と Arg43Cys 変異をもつ錐体桿体シストロフィーの2家系 臨床眼科 第57巻 第9号 別刷 2003年 医学書院

60 和田裕子、玉井信 平成14年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

日本人常染色体優性網膜色素変性の分子遺伝学的検討 日本眼科学会雑誌 107(11) 687-694、2003

61 和田裕子、板橋俊隆、玉井信 Peripherin/RDS遺伝子異常による網膜変性(9) -Arg172Trp変異をもつ常染色体優性黄斑変性の1家系- 臨床眼科 第57巻 1420-1423 第10号 別冊 2003年 医学書院

62 玉井信 特集 網膜色素変性症の最前線 序説 厚生省特定疾患調査研究班の取り組みを振り返って 臨床眼科 第57巻 第10号 別冊 2003年 医学書院

63 和田裕子、板橋俊隆、玉井信 Peripherin/RDS 遺伝子異常と網膜変性(10) -Arg172Trp変異をもつ常染色体優性錐体桿体シストロフィーの1家系- 臨床眼科 第57巻 第12号 1656-1658 2003年

64 和田裕子、玉井信 FSCN2 遺伝子異常と網膜変性(4) 臨床眼科 第57巻 第13号 1762-1764 別冊 2003年

2 研究報告

1 玉井信 加齢黄斑変性の黄斑火手術と培養虹彩色素上皮細胞移植に関する研究 第41回網膜硝子体学会、東京、2002

2 玉井信 治療法の変遷と厚生省特定疾患調査研究班としての本症に対する取り組みの歴史 第106回日本眼科学会総会、仙台、2002

3 玉井信 網膜疾患の遺伝子診断と遺伝子治療の未来 第56回日本臨床眼科学会、盛岡、2002

4 布施昇男、C M krafchak、C A Downs、S E Moroi、P R Lichter、J E Richards、玉井信 絨内障候補遺伝子としての Nitric Oxide Synthase3(NOS3)遺伝子の評価 第106回日本眼科学会総会、仙台、2002

5 志村雅彦、安田佳奈子、阿部俊明、玉井信 ひまん性糖尿病黄斑浮腫に対する耳側格子状光凝固の効果 第8回日本糖尿病眼科学会総会、大阪、2002

6 吉田まとか、辻一郎、玉井信 加齢黄斑変性に対する低線量放射線治療の効果に関する多施設共同無作為副付け比較対照試験 治療後の経過報告 厚生労働省特定疾患治療重点研究班 第106回日本眼科学会、仙台、2002

7 湯沢美都子、松本谷子、森隆三郎、吉田まとか、玉井信 加齢黄斑変性の治療総括 視力の比較的良好中心窩脈絡膜新生血管の治療の現状 第56回日本臨床眼科学会、盛岡、2002

8 佐藤友夫、吉田まとか、菅野正甲子、玉井信 イントシアニンクリーンの網膜に対する細胞毒性 第106回日本眼科学会総会、仙台、2002

9 秋山博、中川陽一、高橋佳奈、和田裕子、玉井信 Low Vision Evaluator (LoVE) による周辺部残存視野の評価 第56回日本臨床眼科学会、

- 盛岡、2002
- 10 竹下孝之、中川陽一、玉井信、富永悌二 垂直位視異常を伴う ocular tilt reaction 第40回日本神経眼科学会、東京、2002
- 11 竹下孝之、中川陽一、玉井信、橋本禎子 眼筋麻痺性片頭痛と考えられる小児の動眼神経麻痺 第76回南東北眼科研究会、山形、2002
- 12 高橋佳奈、桑原創一郎、中川陽一、布施昇男、秋山博、番由美子、玉井信 欠損か中心視野に及んだ末期緑内障患者の色光を用いた Low Vision Evaluator (LoVE) による視機能評価 第13回日本緑内障学会、横浜、2002
- 13 板橋俊隆、和田裕子、佐藤肇、川村后幸、玉井信 CRX 遺伝子 Arg41Trp 変異を認めた錐体シストロフィーの1家系 第106回日本眼科学会総会、仙台、2002
- 14 板橋俊隆、和田裕子、中川陽一、佐藤肇、川村后幸、西郷陽子、玉井信 LoVE を用いた Usher 症候群の小児の視機能評価 第56回日本臨床眼科学会、盛岡、2002
- 15 北條昌芳、阿部俊明、富田浩史、西郷陽子、吉田まとか、鹿野哲也、玉井信 網膜下細胞移植後の血清反応 第56回日本臨床眼科学会、盛岡、2002
- 16 工藤英代、山口克宏、吉田まとか、鹿野哲也、吉岡由貴、玉井信 黄斑円孔を発症した黄斑シストロフィーの症例 第56回日本臨床眼科学会、盛岡、2002
- 17 中野英代、山口克宏、吉田まとか、鹿野哲也、吉岡由貴、玉井信 黄斑円孔を発症した黄斑シストロフィーの症例 第76回南東北眼科研究会山形、2002
- 18 安田佳奈子、志村雅彦、大田五月、玉井信 増殖性糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固の施行間隔と網膜厚の変化 第25回日本眼科手術学会総会、広島、2002
- 19 安田佳奈子、志村雅彦、中澤徹、富田浩史、菅野江理子、玉井信 虹彩色素上皮細胞における内向き整流性カリウムチャンネル 第106回日本眼科学会総会、仙台、2002
- 20 山下あさひ、富田浩史、仁上靖、菅野江理子、玉井信 アテノウイルスヘクターにて Axokine を分泌させた虹彩色素上皮細胞の SV40 large T 抗原遺伝子導入ラット視細胞保護効果 第106回日本眼科学会総会、仙台、2002
- 21 伊藤亜紀、山口克宏、阿部高明、玉井信 ラット前眼部におけるプロスタグランジントランスポーター (PGF、PGT2) の発現 第106回日本眼科学会総会、仙台、2002
- 22 伊藤亜紀、山口克宏、阿部高明、玉井信 有機アニオントランスポーター遺伝子群の眼内における発現と機能 第52回東北臨床超微形態懇話会、仙台、2002
- 23 西郷陽子、阿部俊明、北條昌芳、富田浩史、鹿野哲也、吉岡由貴、玉井信 遺伝子導入細胞移植第56回日本臨床眼科学会、盛岡、2002
- 24 川村后幸、和田裕子、佐藤肇、板橋俊隆、玉井信 網膜色素変性症患者の RP1 遺伝子スクリーニング結果 第106回日本眼科学会総会、仙台、2002
- 25 吉岡由貴、山口克宏、富田浩史、中澤徹、山下あさひ、菅野江理子、玉井信 虹彩色素上皮細胞移植法を応用した網膜遺伝子治療におけるウイルスヘクターの全身副作用の検討 第106回日本眼科学会総会、仙台、2002
- 26 吉岡由貴、山口克宏、吉田まとか、鹿野哲也、

玉井信 診断に苦慮した成人型卵黄様黄斑変性の一例 第40回北日本眼科学会、弘前、2002

27 齋藤孝恵、志村雅彦、吉田まとか、阿部俊明、玉井信 黄斑浮腫を合併したインターフェロン網膜症の2例 第56回日本臨床眼科学会、盛岡、2002

28 齋藤孝恵、志村雅彦、阿部俊明、玉井信 黄斑浮腫を合併したインターフェロン網膜症の2例 第76回南東北眼科研究会、山形、2002

29 番裕次子、高橋佳奈、板橋俊隆、阿部俊明、菅野江甲子、玉井信 胆嚢癌に伴う絡膜連網膜症の1例 (Cancer-associated-retinopathy CAR) 第77回南東北眼科研究会、仙台、2002

(海外)

1 Tamai M Surgical removal and cultured auto-iris pigment epithelial cell transplantation in patients with AMD results and future perspectives (手術講演)

世界網膜会議、千葉 2002

2 Yamaguchi K, Tomita H, Sugano E, Nakazawa T, Tamai M MAP kinase inhibitor, PD98059, inhibits rat RPE cell replication by cycle arrest ARVO, Fort Lauderdale, 2002

3 Shimura M, Yasuda K, Tomita H, Tamai M Functional Properties of Intravitreal Migrated Cells in Patients With Proliferative Vitreoretinopathy ARVO, Fort Lauderdale, 2002

4 Tomita H, Nakazawa T, Sugano E, Abe T, Tamai M Nipradilol inhibits apoptosis by preventing the activation of caspase-3 via S-nitrosylation and the cGMP-dependent

pathway ARVO, Fort Lauderdale, 2002

5 Tomita H, Sugano E, Abe T, Yamashita A and Tamai M Comparative study of Cathepsin D and S in rat IPE and RPE Retinal degeneration symposium, Bugenstock Switzerland, 2002

6 Yasuda K, Shimura M, Tomita H, Sugano E, Nakazawa T, Tamai M Functional Properties of Inward Rectifier Potassium Channel in Porcine Iris Pigment Epithelium ARVO, Fort Lauderdale, 2002

7 Ito A, Yamaguchi K, Abe T, Tamai M Distribution of rat organic anion transporting polypeptide -E (oatp-E) and human OATP-E, transporters of thyroid hormone in the rat and human eye ARVO, Fort Lauderdale, 2002

8 Saigo Y, Abe T, Hojo M, Tomita H, Sugano E, Kano T, Yoshioka Y, Tamai M Photoreceptor rescue against constant light damage and systemic reaction after somatic neurotrophic factor gene transfected cell transplantation ARVO, Fort Lauderdale 44 495 Suppl 1 MAY 2003

9 Hojo M, Abe T, Saigo Y, Udono T, Tamai M The effects of somatic neurotrophic factor gene transfection for retinal pigment epithelium ARVO, Fort Lauderdale 44 497 Suppl 1 MAY 2003

10 Abe T, Hojo M, Saigo Y, Sugano E, Kano T, Yoshioka Y, Yamashita A, Tamai M, Yamato M, Okano M Pigment epithelial cell transplantation recovered from thermally responsive polymer-grafted surface ARVO,

Fort Lauderdale 44 494 Suppl 1 MAY 2003

11 Itabashi T, Wada Y, Kawamura M, Sato H, Tamai M Clinical features of Japanese families associated with 402-delT and 555-556-delAG mutations in the CHM gene ARVO, Fort Lauderdale 44 1487 Suppl 1 MAY 2003

12 Sugano E, Tomita H, Abe T, Taira H, Tamai M NO-induced lipofuscin accumulation was caused by inhibition of cathepsin S ARVO, Fort Lauderdale 44 1624 Suppl 1 MAY 2003

13 Isolation and characterization of a novel gene in retina Deleted in polyposis 1-like 1 Sato H, Tomita H, Wakana S, Tamai M ARVO, Fort Lauderdale 44 2264 Suppl 1 MAY 2003

14 Kawamura M, Wada Y, Itabashi T, Ogawa S, Sato H, Noda Y, Ishibashi T, Tamai M Two novel ARG825X and 2336-2337delCT mutations in the RP1 gene in Japanese families with autosomal dominant retinitis pigmentosa ARVO, Fort Lauderdale 44 2304 Suppl 1 MAY 2003

15 Abe T, Yoshioka Y, Tomita H, Saigo Y, Udono T, Shibahara S, Tamai M Transgenic RD mice harboring axiokine gene by RPE65 gene promoter does not rescue photoreceptor degeneration

RETINAL DEGENERATIONS MECHANISMS AND EXPERIMENTAL THERAPY
ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY 533 403-406 2003

16 Kunikata H, Nakagawa Y, Itabashi T, Noro M, Tamai M Low vision evaluator (LoVE) in children with ocular diseases

ARVO, Fort Lauderdale 44 2768 Suppl 2 MAY 2003

17 Tamai M The results of randomized controlled trial (RCT) of low-dose radiation for wet-type age-related macular degeneration on 1 year term basis

ARVO, Fort Lauderdale 44 3157 Suppl 2 MAY 2003

18 Yasuda K, Shimura M, Ota S, Tamai M Retinal thickness before and after pan retinal photocoagulation in patients with more severe diabetic retinopathy but intact visual acuity ARVO, Fort Lauderdale 44 3990 Suppl 2 MAY 2003

19 Shimura M, Tomita H, Yasuda K, Kashiwagi K, Tamai M The effects of unoprostone on Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channels in cultured monkey ciliary smooth muscle cells ARVO, Fort Lauderdale 44 4387 Suppl 2 MAY 2003

20 M Shimura, K Yasuda, K Kashiwagi, M Tamai The effects of unoprosotone on Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ current in cultured monkey trabecular meshwork cells ARVO, Fort Lauderdale 2004

21 T Nakazawa, M Shimura, S Endo, N Fuse, H Takahashi, M Tamai Intravitreal administration of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) induces cell death both in the ganglion and amacrine cells with the suppression of protein kinase B (Akt) activity ARVO, Fort Lauderdale 2004

22 H Kudo, T Nakazawa, K Kashiwagi,

- M Shimura, H Takahashi, N Fuse, M Tamai
Latanoprost prevents retinal ganglion cell
death induced by N-Methyl-D-Aspartate or
optic nerve axotomy ARVO, Fort Lauderdale
2004
- 23 H Takahashi, T Nakazawa, M Shimura,
K Yasuda, N Fuse, M Tamai Pitavastatin
protects against retinal ganglion cell damage
injured by intravitreal application of N-
Methyl-D-Aspartate and optic nerve axotomy
ARVO, Fort Lauderdale 2004
- 24 H Sato, Y Wada, T Itabashi, M Nakamura,
M Kawamura, M Tamai Autosomal Dominant
Retinitis Pigmentosa Associated with
1142delG, 1155-
1159delGGACG/ins AGGGATT and IV S6 3 to
45del Mutations in PRPF31 Gene ARVO, Fort
Lauderdale 2004
- 25 Y Wada, H Sato, T Itabashi, M Kawamura,
Y Noda, M Nakamura, T Ishibashi, M Tamai
Prevalence of Mutations in Nine Candidate
Genes in Japanese Patients with Autosomal
Dominant Retinitis Pigmentosa ARVO, Fort
Lauderdale 2004
- 26 T Itabashi, Y Wada, H Sato, M Kawamura,
A Tada, M Tamai Three Novel Mutations in
the RPGR Gene in Three Japanese Families
with X-linked Retinitis Pigmentosa ARVO,
Fort Lauderdale 2004
- 27 M Yoshida, T Kano, T Abe, R Wakusawa,
M Tamai Two Types Of Optical Coherence
Tomographic Images Of Retinal Pigment
Epithelial Detachments With Different
Prognosis ARVO, Fort Lauderdale 2004
- 28 E Sugano, H Tomita, T Abe, Y Saigo,
M Tamai Establishment of the method to
efficiently transfer BDNF gene into IPE cells
by adeno-associated virus vector ARVO, Fort
Lauderdale 2004
- 29 N Fuse, H Sato, M Seimiya, T Nakazawa,
M Tamai Evaluation of Human Deleted in
Polyposis 1-Like 1 as a Candidate Glaucoma
Gene ARVO, Fort Lauderdale 2004
- 30 K Yasuda, M Shimura, T Nakazawa, B A
Hughes, M Tamai Expression and distribution
of the inwardly rectifying K⁺ channel Kir7.1
in the non-pigmented ciliary epithelium of
porcine retina ARVO, Fort Lauderdale 2004
- 31 T Abe, E Sugano, M Hojo, Y Yoshioka,
Y Saigo, H Tomita, M Tamai Protection of
Photoreceptor Cells from Phototoxicity by
Subretinal Transplantation of Iris Pigment
Epithelial Cells Transduced with Adeno-
associated Virus-mediated Brain-derived
Neurotrophic Factor Gene ARVO, Fort
Lauderdale 2004
- 32 Y Sagara, K Watanabe, T Nakazawa,
N Fuse, K Takahashi, H Akiyama, M Seimiya,
T Seki, M Kurusu, M Tamai P-VEP (pattern
reversal visual evoked potentials) to identify
the improvements of visual functions by
acupuncture stimuli ARVO, Fort Lauderdale
2004
- H 知的財産権の出願・登録状況
I 特許取得

平成11年5月24日、「全視野光刺激装置」王井 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
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, 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,	43	858-63	2002
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,	Nipradilol inhibits apoptosis by	Eur J	452	263-	2002

Nakazawa, T, Sugano, E, Abe, T and Tamai, M	preventing the activation of caspase-3 via S-nitrosylation and the cGMP-dependent pathway	Pharmacol		268	
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, 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	46	634-639	2002
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
Yamaguchi K, Tomita H, Sugano E, Nakazawa T, Tamai M	Mitogen-activated protein kinase inhibitor, PD98059, inhibits rat retinal pigment epithelial cell replication by cell cycle arrest	Jpn J Ophthalmol	46	634-639	2002
Kano T, Abe T, Tomita H, Sakata T, Ishiguro S, 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
Kunikata H, Udono T, Nishikawa S, Tamai M	Bilateral serous macular detachment in a patient with anaemic retinopathy secondary to gall bladder cancer	Br J Ophthalmol	86	1456-1457	2002
Akiyama H, Nakazawa T, Shimura M, Tomita H, Tamai M	Presence of mitogen-activated protein kinase in retinal Muller cells and its neuroprotective effect ischemia-reperfusion injury	Neuroreport	13	2103-2107	2002

Endo S, Tomita H, Ishiguro S, Tama M	Effect of betaxolol on aspartate aminotransferase activity in hypoxic rat retina in vitro	Jpn J Pharmacol	90	121-124	2002
Udono T, Takahashi K, Abe T, Shibahara S, Tama M	Elevated immunoreactive-adrenomedullin levels in the aqueous humor of patients with uveitis and vitreoretinal disorders	Peptides	23	1865-1868	2002
Tomita H, Nakazawa I, Sugano E, Abe T, Tama M	Nipradilol inhibits apoptosis by preventing the activation of caspase-3 via S-nitrosylation and the cGMP-dependent pathway	Lur J Pharmacol	452	263-268	2002
Nakazawa T, Tama M, Mori N	Brain-derived neurotrophic factor prevents axotomized retinal ganglion cell death through MAPK and PI3K signaling pathways	Invest Ophthalmol Vis Sci	43	3319-1126	2002
Nakazawa T, Tomita H, Yamaguchi K, Sato Y, Shimura M, kuwahara S, Tama M	Neuroprotective effect of nipradilol on axotomized rat retinal ganglion cells	Curr Eye Res	24	114-122	2002
Nakazawa T, Nakano I, Sato M, Nakamura I, Tama M, Mori N	Comparative expression profiles of Trk receptors and Shc-related phosphotyrosine adaptors during retinal development: potential roles of N-Shc/ShcC in brain-derived neurotrophic factor signal transduction and modulation	J Neurosci Res	68	668-680	2002
Shimura M, Yasuda K, Nakazawa I, Kano I, Ohta S, Tama M	Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision	Ophthalmology	110	2386-2394	2003
Udono T, Abe T, Sato H, Tama M	Bilateral central retinal artery occlusion in Churg-Strauss syndrome	Am J Ophthalmol	136	1181-1183	2003
Wada Y, Abe T, Itabashi T	Autosomal dominant macular degeneration associated with 208delG mutation in the FSCN2	Arch Ophthalmol	121	1613-1620	2003

Sato H, Kawamura M, Tamai M	gene				
Ito A, Yamaguchi K, Tomita H, Suzuki T, Onogawa F, Sato I, Mizutani H, Mikachi T, Nishio T, Suzuki F, Unno M, Sasano H, Abe F, Tamai M	Distribution of rat organic anion transporting polypeptide-E (oatp-E) in the rat eye	Invest Ophthal mol Vis Sci	44	4877- 4884	2003
Yasuda K, Shimura M, Nakazawa T, Sato H, Tomita H, Sugano E, Tamai M	Expression and functional properties of unique inward rectifier K ⁺ channel Kir7.1 in the porcine iris and retinal pigment epithelium	Curr Eye Res	27	279- 287	2003
Abe T, Sugano E, Saigo Y, Tamai M	Interleukin-1beta and barrier function of retinal pigment epithelial cells (ARPE-19) aberrant expression of junctional complex molecules	Invest Ophthal mol Vis Sci	44	4097- 4104	2003
Abe T, Sato M, Saigo Y, Tamai M	Interferon gamma expression and clinical features in patients with acute retinal necrosis syndrome	Graefes Arch Clin Exp Ophthal mol	241	982- 987	2003
Sugano E, Tomita H, Abe F, Yamashita A, Tamai M	Comparative study of cathepsins D and S in rat IPE and RPE cells	Exp Eye Res	77	203- 209	2003
Nakazawa T, Yamaguchi K, Shimura M, Yoshida	Clinical features of bilateral acute idiopathic maculopathy	Jpn J Ophthal mol	47	385- 391	2003