

厚生労働科学研究研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

**網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究
平成15年度 総括・分担研究報告書**

主任研究者 石 橋 達 朗

平成16(2004)年 3 月

目 次

I. 班員構成	1
II. 総括研究報告	3
III. 分担研究報告	
1. 日本における視覚障害の現況（中間報告）	7
（獨協医大）中江 公裕、小暮 文雄 妹尾 正 （日赤医療センター）増田寛次郎 （日本大医）澤 充 （順天堂大医）金井 淳	
2. マウス未熟児網膜症モデルにおける intestinal kruppel-like factor の作用	9
（東京大）高橋 秀徳、松浦 恭祐 井上 祐治、村中 公正 柳 靖雄、玉置 泰裕 武田 憲文、新藤 隆行 永井 良三	
3. 網膜血管新生における MCP-1 と MIP-1 α の役割	11
（九州大）吉田 茂生、吉田 綾子 石橋 達朗 （ミシガン大）Susan Elner Victor Elner	
4. 網膜新生血管発生過程の組織学的検討	34
（信州大）吉田 紀子、片井 直達 佐藤 敦子、吉村 長久	
5. 網膜血管新生の初期過程で発現するレンズ蛋白の役割	36
（信州大）片井 直達、佐藤 敦子 吉田 紀子、渋谷 宏人 後藤 謙元、菊池 孝信 吉村 長久	

6. 成体ラット及びサル虹彩細胞からの視細胞特異的表現型の誘導	38
(京 都 大) 赤木 忠道、秋田 穰 春田 雅俊、本田 孔士 (京 都 大 ウ イ ル ス 研) 影山龍一郎 (京 都 大 探 索 医 療 セ ン タ ー) 高橋 政代 (都 立 科 学 技 術 大) 山田 雅弘	
7. 培養網膜前駆細胞の背腹・前後軸に沿った増殖分化の特性	50
(東 京 大) 柳 靖雄、井上 裕治 玉置 泰裕、新家 眞	
8. ウサギ成体網膜前駆細胞の単一クローンレベルでの解析	53
(東 京 大) 井上 裕治、内田 彩子 松浦 恭祐、柳 靖雄 玉置 泰裕、新家 眞	
9. 毛様体由来 neurosphere 様浮遊細胞塊の形態解析ならびにスフィア形成に関する検討	57
(九 州 大) 池田 康博、久富 智朗 石橋 達朗 (九 州 大 病 理 病 態 学) 向野利一郎、米満 吉和 宮崎 勝徳、居石 克夫 (東 京 大 細 胞 分 子 生 理 学) 山口 正洋	
10. 25ゲージ経結膜硝子体手術システムによる白内障同時手術の短期成績の検討	60
(大 阪 大) 大島 佑介、坂口 裕和 生野 恭司、五味 文 瓶井 資弘、大路 正人 田野 保雄	
11. 強度近視眼における黄斑円孔網膜剥離の硝子体手術後の円孔の観察	63
(大 阪 大) 生野 恭司、佐柳 香織 沢 美喜、坂口 裕和 大島 佑介、五味 文 瓶井 資弘、大路 正人 田野 保雄	
12. 網膜中心静脈閉塞症に対する放射状視神経切開術後の網膜循環の変化	75
(香 川 大) 野本 浩之、山地 英孝 田中 茂登、竹中 宏和 白神 史雄	

13. 上強膜インプラントによる後極部への薬物送達を試み	84
(名 古 屋 市 大) 加藤 亜紀、岡部 高明 岡部 純子、久納 紀之 野崎 実穂、小椋祐一郎	
(永 田 眼 科) 木村 英也	
14. トリアムシノロンの硝子体内・後部テノン嚢下同時投与後の眼内薬物動態	95
(名 古 屋 市 大) 野崎 実穂、岡部 高明 岡部 純子、小椋祐一郎	
15. 網膜色素変性全原因遺伝子遺伝子スクリーニングシステムの導入	98
(都 大 探 索 医 療 セ ン タ ー) 万代 道子、平見 恭彦 横田 友子、高橋 政代	
(京 都 大 遺 伝 子 診 療 部) 小杉 眞司	
16. 日本人常染色体優性網膜色素変性の分子遺伝学的検討および簡便な変異解析システムの試み ...	101
(東 北 大) 和田 裕子、板橋 俊隆 佐藤 肇、川村 后幸 多田 麻子、玉井 信	
(九 州 大) 野田 佳宏、石橋 達朗	
(名 古 屋 大) 中村 誠	
17. 日本人常染色体優性網膜色素変性患者における PRPF31遺伝子変異	112
(東 北 大) 佐藤 肇、和田 裕子 板橋 俊隆、川村 后幸 玉井 信	
(名 古 屋 大) 中村 誠	
18. 白内障術後の視力改善に伴い言葉の識別能力の改善を認めた2症例	115
(東 北 大 眼 科) 板橋 俊隆、和田 裕子 佐藤 肇、川村 后幸 玉井 信	
(東 北 大 耳 鼻 咽 喉 科) 川瀬 哲明	
19. 抗網膜抗体を有する網膜症の2例	118
(東 北 大) 多田 麻子、和田 裕子 菅野江里子、板橋 俊隆 佐藤 肇、中村 政彦 玉井 信	

20. ポリープ状脈絡膜血管症の診断基準	120
(日 本 大)	湯沢美都子
(山 梨 大)	飯島 裕幸
(福 島 県 医 大)	飯田 知弘
(九 州 大)	石橋 達朗
(大 阪 大)	大路 正人
(香 川 大)	白神 史雄
(関 西 医 大)	高橋 寛二
(市 立 札 幌 病 院)	竹田 宗泰
(淀 川 キ リ ス ト 教 病 院)	張野 正誉
(信 州 大)	吉村 長久
21. Confocal Scanning Ophthalmoscope によるポリープ状脈絡膜血管の インドシアニンググリーン蛍光造影所見の検討	125
(日 本 大)	森 隆三郎、湯沢美都子 川村 昭之、春山 美穂 左近允徳啓
22. ポリープ状脈絡膜血管症のインドシアニンググリーン蛍光眼底造影所見と黄斑所見の関係	129
(日 本 大)	左近允徳啓、森 隆三郎 山西 朗子、川村 昭之 湯沢美都子
(山 名 眼 科)	額額 侑子
23. ポリープ状脈絡膜血管症における脈絡膜循環の走行変化	132
(鹿 児 島 大)	大久保明子、伊藤もと子 鮫島 宗文、坂本 泰二
24. ポリープ状脈絡膜血管症の流入血管凝固の成績	135
(京 都 大 探 索 医 療 セ ン タ ー)	高橋 政代、万代 道子
(京 都 大)	西島 一晃、秋田 穰 勝田 英人、種村 舞 愛川 裕子、高木 均 桐生 純一、本田 孔士
25. Retinal Angiomatous Proliferation に対する非観血的治療	142
(日 本 大)	新井 恵子、湯沢美都子
26. Retinal angiomatous proliferation に対する新生血管拔去術	148
(日 本 大)	島田 宏之、森 隆三郎 新井 恵子、川村 昭之 湯沢美都子

27. 日本人における加齢黄斑変性の発症率と危険因子：久山町研究	153
(九 州 大) 宮崎 美穂、石橋 達朗 (九 州 大 病 態 機 能 内 科 学) 清原 裕、飯田 三雄	
28. 脈絡膜新生血管に対するロングパルス™半導体レーザー凝固	156
(香 川 大) 山地 英孝、野本 浩之 田中 茂登、山内 一司 村田 晶子、白神 史雄	
29. 漿液性網膜色素上皮剥離を合併した occult 型脈絡膜新生血管に対する経瞳孔温熱療法	169
(東 京 大) 小畑 亮、斎藤 瞳 柳 靖雄、玉置 泰裕 新家 眞	
30. 低出力による経瞳孔温熱療法の長期経過	172
(名 古 屋 市 大) 奥田 正俊、吉田 宗徳 山田 潔、森田 裕 平田 文郷、小椋祐一郎	
31. 実験的脈絡膜新生血管に対する ATX - S10 (Na) を用いた光力学療法	176
(日 本 大) 中島 正巳、広瀬 朝士 姜 哲浩、湯沢美都子 (大 阪 市 大) 尾花 明、郷渡 有子 (浜 松 ホ ト ニ ク ス) 藤坂 紳一	
32. 黄斑移動術後の中心窩下脈絡膜新生血管再発に対する光線力学療法	180
(大 阪 大) 沢 美喜、坂口 裕和 細畠 淳、大島 佑介 生野 恭司、五味 文 瓶井 資弘、大路 正人 不二門 尚、田野 保雄	
33. 脈絡膜新生血管に対するトリアムシノロン後部テノン嚢下注射	187
(香 川 大) 田中 茂登、山地 英孝 野本 浩之、白神 史雄	
34. 滲出型加齢黄斑変性に対する triamcinolone acetonide 硝子体注入の効果と術後合併症	194
(鹿 児 島 大) 伊藤もと子、大久保明子 坂本 泰二	

35. 強膜短縮黄斑移動術の成績	197
(大 阪 大)	瓶井 資弘、松村 永和 坂口 裕和、沢 美喜 大島 佑介、生野 恭司 五味 文、大路 正人 田野 保雄
(京 都 府 立 医 科 大)	安原 徹
36. 全周切開黄斑移動術における術前微小視野と術後視力	202
(名 古 屋 大)	石川 浩平、寺崎 浩子 伊藤 逸毅、鈴木 俊光 菊池 雅人、大島 久明 三宅 養三
37. 若年者の血管新生黄斑症における固視の解析	206
(大 阪 大)	五味 文、沢 美喜 坂口 裕和、大島 佑介 生野 恭司、瓶井 資弘 大路 正人、田野 保雄
38. レチノイン酸受容体特異的アゴニストによるマウス脈絡膜新生血管モデルの抑制効果	209
(東 京 大)	上 順子、高橋 秀徳 柳 靖雄、玉置 泰裕 影近 弘之、進藤 隆行 永井 良三、新家 眞
39. IFN- γ で刺激した単球による網膜色素上皮細胞のアポトーシス誘導へのカスパーゼ3の関与 ...	212
(九 州 大)	吉田 綾子、吉田 茂生 石橋 達朗
(ミ シ ガ ン 大)	Susan Elner Victor Elner
40. 網膜色素上皮細胞における血管内皮増殖因子発現と脈絡膜血管新生について	228
(九 州 大)	大島 裕司、石橋 達朗
(Johns Hopkins 大)	Peter A Campochiaro
41. 網膜色素上皮再生についての基礎的研究 ～網膜色素上皮細胞の培養～	232
(名 古 屋 大)	小林 千晶、鬼頭 和裕 石川 浩平、寺崎 浩子
(名古屋大組織工学寄附講座)	各務 秀明
(名古屋大外科学)	上田 実

42. アデノアソシエイトウイルスベクター (AAV) を用いた虹彩色素上皮細胞への遺伝子導入 …	236
(東 北 大) 菅野江里子、富田 浩史 阿部 俊明、西郷 陽子 吉岡 由貴、山下あさひ 玉井 信	
43. ウイルスベクター法を用いた遺伝子導入虹彩色素上皮細胞移植における ベクターの局所および全身への播種の検討 …	239
(東 北 大) 吉岡 由貴、阿部 俊明 富田 浩史、菅野江里子 涌沢 亮介、北條 昌芳 西郷 陽子、玉井 信	
44. アデノウイルスベクターを用いた神経栄養因子の発現とその視細胞保護効果 ……	242
(東 北 大) 山下あさひ、阿部 俊明 吉岡 由貴、菅野江里子 玉井 信	
45. 遺伝性網膜変性疾患モデルラットへの light - stress の影響 ……	245
(弘 前 大) 石川 太、大黒 浩 大黒 幾代、間宮 和久 目時 友美、山崎 仁志 高野 淑子、伊藤 忠 中澤 満	
46. RCS ラットの網膜変性に対する Ca 拮抗剤の効果 ……	248
(弘 前 大) 山崎 仁志、大黒 浩 大黒 幾代、目時 友美 石川 太、中澤 満	
47. rd マウス網膜に対するカルシウム拮抗剤の影響 ……	260
(弘 前 大) 高野 淑子、大黒 浩 大黒 幾代、間宮 和久 目時 友美、山崎 仁志 石川 太、中澤 満	
48. 原因遺伝子の異なる 2 種類の網膜色素変性症モデルにおける遺伝子治療 — サル由来レンチウイルスベクターを用いた FGF2 遺伝子導入 — …	271
(九 州 大) 宮崎 勝徳、池田 康博 石橋 達朗 (九 州 大 病 理 病 態 学) 米満 吉和、居石 克夫 (九 州 大 神 經 生 理 学) 後藤 純信、飛松 省三 (鹿 児 島 大) 坂本 泰二 (DNAVEC 研 究 所) 田畑 寿晃、上田 泰次 長谷川 護	

49. 緑内障治療における結膜 matrix metalloproteinases と tissue inhibitor of matrix metalloproteinases の動態とその効果 ……	273
(弘 前 大) 間宮 和久、大黒 浩 目時 友美、大黒 幾代 石川 太、中澤 満	
50. 網膜虚血再灌流による網膜障害に対するD-アロースの保護作用 ……	276
(香 川 大) 広岡 一行、馬場 哲也 白神 史雄 (香 川 大 脳 神 経 生 物 学) 板野 俊文 (香 川 大 細 胞 情 報 生 理 学) 徳田 雅明	
51. 視神経萎縮患者の OPA1 遺伝子異常と臨床像 ……	306
(名 古 屋 大) 中村 誠、上野 真治 林 建、寺崎 浩子 (浜 松 医 大) 朝岡 亮、堀田 喜裕	
52. 光干渉断層計 (OCT 3) を用いた優性遺伝視神経萎縮患者の黄斑部網膜、 視神経乳頭周囲神経線維層の厚みの測定 ……	309
(名 古 屋 大) 伊藤 逸毅、中村 誠 丹波 英康、寺崎 浩子 三宅 養三	
53. ラット網膜障害後における神経再生の可能性 ……	311
(京 都 大) 大音壮太郎、赤木 忠道 秋田 穰、本田 孔士 (京 都 大 ウ イ ル ス 研) 影山龍一郎 (京 都 大 探 索 医 療 セ ン タ ー) 万代 道子、高橋 政代	
54. 家兎における視神経乳頭刺激型電極による人工視覚の検討 ……	319
(大 阪 大) 坂口 裕和、不二門 尚 神田 寛行、小山内 実 方 肖雲、生野 恭司 中内 一揚、瓶井 資弘 大路 正人、八木 哲也 田野 保雄	
55. 大型動物における視細胞変性モデル作成と視機能評価システムの開発 ……	322
(名 古 屋 大) 近藤 峰生、上野 真治 寺崎 浩子、三宅 養三	

I. 班 員 構 成

網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	石 橋 達 朗	九州大学眼科	教 授
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
	田 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
	寺 崎 浩 子	名古屋大学眼科	教 授
	中 沢 満	弘前大学眼科	教 授
	白 神 史 雄	香川大学眼科	教 授
	湯 沢 美都子	日本大学駿河台眼科	教 授
	坂 本 泰 二	鹿児島大学眼科	教 授
	高 橋 政 代	京都大学附属病院探索医療センター	助 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	助 手 文部科学技官 秘 書
	今 村 万 里 沖 崎 史 枝		
経理事務担当	吉 田 研 二	九州大学医学部会計掛 TEL (092) 642-6516 FAX (092) 642-6022 e-mail igkkaikai@jimu.kyushu-u.ac.jp	文部科学事務官

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。

日本における視覚障害の現況を把握するため、1年間に身体障害者手帳を新規に交付された視覚障害者について障害の原因を調査したところ、総じて高齢化に伴って視覚障害者の割合が増加していることが確認された。

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、今後は失明原因の主因になると予測される。基礎的研究により、加齢黄斑変性の病態形成に炎症性反応が増悪因子とな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、眼局所への新たなドラッグデリバリーシステムの開発を試みた。

また、広義の加齢黄斑変性の数十%を占めるポリープ状脈絡膜血管症やretinal angiomatous proliferationは臨床経過や治療成績が狭義の加齢黄斑変性とは異なっており、その病態解明と治療法確立が急務である。今回ポリープ状脈絡膜血管症の診断基準を作成し、蛍光眼底造影の特徴についても検討を加えた。

網膜色素変性は、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。さらに遺伝子診断・治療の臨床応用へ向けて効率的なスクリーニングシステムの開発や、遺伝子導入による催炎性・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・有効性を示し、長期の安全性についても検討を加えた。

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、今回、新型光干渉断層計を用いて黄斑部網膜、視神経乳頭周囲の網膜厚および神経線維層の厚みを優性遺伝性視神経萎縮患者と正常人で比較した結果、検眼鏡的には検出されない網膜の変化を把握することが可能であり、今後の進行判定の客観的な指標となる可能性を示した。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引き続き研究を行った。

中江公裕（獨協大学・公衆衛生・名誉教授）

玉井　信（東北大学・眼科・教授）

田野保雄（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）

寺崎浩子（名古屋大学・眼科・教授）

中沢　満（弘前大学・眼科・教授）

白神史雄（香川大学・眼科・教授）

湯沢美都子（日本大学駿河台・眼科・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・眼科・
助教授）

A. 研究目的

1. 日本における視覚障害の現況把握。
2. 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、その治療プロトコールを作成。
3. 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。
4. 加齢黄斑変性の類縁疾患と考えられているポリープ状脈絡膜血管症 polypoidal choroidal vasculopathy (PCV)や Retinal angiomatous proliferation(RAP)の病態を解明し、効果的な治療法を確立。
5. 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とともに、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。
6. 視神経萎縮における病態を解明するとともに有効な治療法を開発。

B. 研究方法

1. 日本全国を9ブロックに分け、1ブロックから1都道府県を抽出して1年間に身体障害者手帳を新規に交付された視覚障害者について視覚障害の原因を調査した。
2. 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ールに従い、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、経瞳孔温熱療法についても臨床試験が進行中である。また日本人にとってより安全で効果的な条件設定についても検討した。

3. 加齢黄斑変性の動物モデルについては、ドキシサイクリンを投与することで網膜色素上皮細胞に目的遺伝子の発現を開始するトランスジェニックマウスを用いて、各種サイトカインの脈絡膜新生血管の形成における役割について検討した。培養系においては、網膜色素上皮細胞とインターフェロン γ により刺激した単球を共培養することで、より *vivo* に近い状態を再現し、網膜色素上皮細胞のアポトーシスについて検討した。

また、加齢黄斑変性に対するステロイド薬による治療に関し検討を加えた。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および硝子体腔内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するとともに、安全にかつ有効濃度の薬剤を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。

4. ポリープ状脈絡膜血管症に関しては従来フルオレセインだけでなく、米国などに比して日本で普及率の高いインドシアニングリーンを用いた眼底造影所見の特徴をまとめ、診断基準を作成した。また従来加齢黄斑変性で用いられてきた治療法が有効であるかを検討した。視力予後の悪いことが知られている Retinal angiomatous proliferation についても各治療法の有効性を検討した。

5. 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、目的遺伝子について検索し、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。また原因遺伝子が多数存在するため、効率的かつ簡便なスクリーニング方法が求められており、その方法についても検討した。

遺伝子導入については、独自に開発した Simian Immunodeficiency Virus(SIV)-based lentivirus vector を用いて、神経保護因子を色素上皮細胞に導入し、原因遺伝子の異なる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検討した。

細胞移植治療を目的とし、幹細胞から網膜へ分化を誘導する方法や、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さらに検討を加えた。また網膜色素上皮細胞を少量から効率的に培養するため、ウサギおよびヒトの網膜色素上皮細胞をマウス胎児マウス由来の線維芽細胞である 3T3-J2 細胞をフィーダー細胞として培養し、組織学的に色素上皮細胞の分化を維持しながら効率よく培養可能か検討した。

6. 視神経萎縮については、新型光干渉断層計を用いて黄斑部網膜、視神経乳頭周囲の網膜厚および神経線維層の厚みを優性遺伝視神経萎縮患者と正常人で比較した。人工視覚（網膜）システムについては、視神経乳頭に刺入設置した電極により視神経に電流刺激を加えることで人工視覚を誘発することが可能かについて検討した。

（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 日文科科学省・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. 中間報告であるが、視覚障害原因の第 1 位は緑内障であった。2 位以下は糖尿病網膜症、視神経・網脈絡膜萎縮、白内障、脳卒中・脳腫瘍、高度近視の順であった。

2. 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、既に厚生労働省の認可が下り、平成 16 年度より国内の一般治療施設においても治療が開始される予定である。経瞳孔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、また欧米人の約 3 分の 1 の出力でも有効性があることが確認された。

3. 加齢黄斑変性に対する疫学調査から、加齢以外に男性、喫煙、白血球数の増加が危険因子であることを明らかにした。また加齢黄斑変性で、アポトーシスに陥った網膜色素上

皮細胞には単球・マクロファージがしばしば隣接していることが知られているが、活性化マクロファージの接触により網膜色素上皮細胞がカスパーゼ3の作用を介してアポトーシスに陥ることを確認した。実験的脈絡膜血管新生においては網膜色素上皮細胞に血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF)を発現させるだけではなく、angiopoietin-2を同時に発現させなければ脈絡膜新生血管が発生しないことを確認した。一方、ドラッグデリバリーシステムに関しては、長期にわたる臨床使用の歴史がある黄斑ブロンベに形態の類似した後部上強膜インプラントを作成した。網脈絡膜組織内において4週間薬物有効濃度を維持し、また組織障害性についても問題がないことを確認した。またヒト脈絡膜血管新生において、ステロイド薬の後部テノン嚢下注射および硝子体腔内注射が、新生血管膜の形成を有意に抑制しうることを確認した。

4. ポリープ状脈絡膜血管症は眼底に見られる橙赤色病変とインドシアニンググリーン蛍光眼底造影により観察される脈絡膜レベルのポリープ状病巣が特徴的である。経過観察中にはポリープ状病巣の消失および脈絡膜の血管の走行の変化が起こりうることを確認し、また視力予後のよくない造影所見の知見を得ることができた。治療についてはポリープ状病巣の流入血管に対する光凝固の有効性が示された。Retinal angiomatous proliferation に対しては光凝固が可能な場合は光凝固を繰り返す行うこと、光凝固が困難な症例は他の治療にもあまり反応しないが、観血的手術により新生血管を抜去することで視力を維持できる可能性が示された。

5. これまでも網膜色素変性の原因遺伝子として、日本人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、PRPF31 遺伝子の異常がその原因の一つとなっており、その頻度は約4%と考えられること、無症候性キャリアーが存在することを明らかにした。また現在までに同定されているほぼ全ての遺伝子についての診断スクリーニングシステムを立ち上げたところ、コスト・効率面で有効であった。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。また少量の色素上皮細胞からもフィーダー細胞を用いて培養すれば組織学的に色素上皮細胞の分化を維持しながら効率よく培養可能であった。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は、独自に開発した長期発現型のサル由来レンチウイルスベクターを用いて、網膜色素変性モデル動物の網膜に神経保護因子である線維芽細胞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。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。

6. 視神経萎縮患者においては有意な黄斑部

網膜厚の減少、黄斑部・視神経乳頭周囲の神経線維層の著しい菲薄化など検眼鏡的には検出されない網膜の変化の把握が可能であった。また、視神経乳頭刺激型電極による電流刺激は視覚野上から誘発電位を測定記録することが可能であった。電気刺激によると思われる組織学的障害はみられなかった。

D. 考察

1. 視覚障害調査はまだ中間報告であり、継続調査が必要であるが、総じて高齢化に伴い視覚障害の割合が増加している。また、視覚障害の申請率が性別、年齢、障害の等級によって異なることが明らかとなったため、今後要因別の申請率による補正が必要である。しかし、現在それらに関する知見は蓄積されておらず、今後の課題である。

2. 光線力学療法については保険診療がまもなく開始される予定である。当初は全例追跡調査が行われる予定であり、有効性・安全性に更なる検討が加えられるものと予想される。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。

3. 加齢黄斑変性は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り、実際に有効であるという結果を得ている。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試験が進められているものに加え、臨床ですでに使用されている黄斑ブロンベを応用したインプラントという選択肢もあり、黄斑変性に対するインプラント治療開始に向けて、安全面では大きな問題はないものと予測される。

4. ポリープ状脈絡膜血管症は広義の加齢黄斑変性の数十%を占めることが明らかになっているが、狭義の加齢黄斑変性と比して臨床経過、治療に対する反応が異なっていることから、その病態の解明と治療の確率は急務である。またretinal angiomatous proliferationは光凝固療法に抵抗し難治であるため、手術療法に加えて光線力学療法も新たな選択肢になりうると考えられる。

5. 網膜色素変性には多数の原因遺伝子が存在し、人種差も大きい。今後はより効率的に遺伝子検索を進め、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は霊長類を対象としてその安全性・有効性を確認中であり、ヒトへの臨床応用も十分期待される。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。

6. 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、新型光干渉断層計を用いた客観的検査も今後さらに必要となるであろう。

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。

E. 結論

我々の日常生活は、その大半を視覚情報に依存していると言っても過言ではなく、そのよりどころを人生の途中で失う苦痛・恐怖は計り知れない。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VISION2020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、本研究班が対象とする進行性・難治性疾患はVISION2020の対象外ということになると思われるが、それでも本報告で示すように、徐々にではあるが難治性疾患の病態の本質が明らかにされてきており、その検出法・評価法や遺伝子治療を含めた新たな治療法も徐々に臨床応用へと近づきつつある。

現在対象としている難治性疾患を、近い将来にその一部でも治療可能な疾患とするべく、さらに本研究を発展させていきたい。

F. 健康危険情報

各分担発表に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

各分担発表に記載

2. 学会発表

各分担発表に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

各分担発表に記載

2. 実用新案登録

各分担発表に記載

3. その他

各分担発表に記載

I. 参考文献

各分担発表に記載

Ⅲ. 分担研究報告

1. 日本における視覚障害の現況（中間報告）

中江公裕¹⁾、小暮文雄¹⁾、増田寛次郎²⁾、澤 充³⁾、金井 淳⁴⁾、妹尾 正¹⁾

(¹⁾ 獨協医大、²⁾ 日赤医療センター、³⁾ 日本大医、⁴⁾ 順天堂大医)

研究要旨 平成14年4月～15年3月の1年間に身体障害者手帳を新規交付された視覚障害者について、その原因となった疾患、性、年齢、障害の等級などを調査した。原因疾患の第一位は緑内障、第二位は糖尿病網膜症、第三位は黄斑変性症と網膜色素変性症がほぼ同率であった。なお視覚障害の申請率は、性、年齢、障害の等級などによって大きく異なることが分かっているため、視覚障害者の推定数については、これらの要因別の申請率による補正が必要であるが、これらの知見は未だ得られていない。これらの点を含め調査は未だ継続中であり、本報告は中間報告である。

A. 研究目的

WHO と国際失明予防協会（IAPB）は、世界の予防・治療可能な失明者の根絶を目的として、VISION2020 を立ち上げた。しかしながら、諸般の事情でわが国の視覚障害に関する信頼性の高い疫学的知見はこの10年間報告がない。本研究は最近の視覚障害の全国的実態を明らかにし、第一次予防、第二次予防、第三次予防の観点から視覚障害対策を立てるための疫学的基礎資料を得ることを目的としている。

B. 研究対象と方法

全国を9ブロックに分け1ブロックから1県を抽出して、平成14年4月から平成15年3月の1年間に身体障害者手帳を新規に交付された視覚障害者について、性、年齢、視覚障害の原因および疾患・外傷名、総合所見、合併症、身体障害等級、裸眼・矯正視力、視野損失率、外眼・中間透光体・眼底の現症などを調査する。ただし本年は1ブロックの調査しか行えなかったため、

中間報告とする。調査を終え解析対象となったのは549名であった。

（倫理面への配慮）

調査は厚生労働省の定める「疫学研究のための倫理指針」に準拠し、個人を識別できる情報（氏名、生月日、住所）は一切収集しない。また調査は個人を識別できる情報をマスクした資料によって行う。

C. 研究結果

視覚障害の原因の第一位は緑内障で全体の25%を占める。以下糖尿病網膜症 20%、黄斑変性症 11%、網膜色素変性症 11%、視神経・網脈絡膜萎縮 9%、白内障 7%、脳卒中・脳腫瘍 6%、高度近視 6%の順であった。男

順位	視覚障害の原因	割合
1	緑内障	25%
2	糖尿病網膜症	20%
3	黄斑変性症	11%
4	網膜色素変性症	11%

図1 視覚障害の原因（2002年）