

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17年度 総括・分担研究報告書

(3年計画の1年目)

主任研究者 石橋達朗

平成18(2006)年3月

目 次

I. 班員構成

II. 総括研究報告 1

III. 分担研究報告

1. 遺伝子型タイピングチップを用いて変異同定を試みた錐体桿体ジストロフィの1家系 9
(九州大) 吉田 茂生、桑原 留美
山地 陽子、石橋 達朗
(産業医大) 久保田敏昭
2. 日本人 Leber 先天盲の遺伝子変異解析 24
(東北大) 板橋 俊隆、和田 裕子
多田 麻子、今井 詠子
助川真里絵、佐藤 肇
遠藤 麻衣、西田 幸二
3. 日本人常染色体劣性網膜変性疾患における ABCA4 遺伝子変異の解析 33
(東北大) 多田 麻子、和田 裕子
板橋 俊隆、助川真里絵
今井 詠子、佐藤 肇
西田 幸二
4. 日本人常染色体優性網膜色素変性患者における ROM1 遺伝子解析 39
(東北大) 佐藤 肇、和田 裕子
板橋 俊隆、多田 麻子
今井 詠子、西田 幸二
5. RDS 遺伝子異常による黄斑変性に CNV を認めた症例 45
(京都大) 高橋 政代、川越 直顕
万代 道子、鈴木 拓也
平見 恭彦、池田 華子
吉村 長久
6. 名古屋大学における遺伝性網脈絡膜・視神経疾患の原因遺伝子検索の結果 48
(名古屋大) 中村 誠、寺崎 浩子
(東京医療センター) 三宅 養三

7. FSCN2 遺伝子変異マウスの開発とその網膜の解析	51
(東 北 大) 横倉 俊二、和田 裕子 佐藤 肇、西田 幸二 (財 癌 研 究 会 癌 研 究 所) 中井 茂康、八尾 良司 野田 哲生	
8. ゼブラフィッシュ変異体をモデルとして用いた視細胞死の原因の検討	65
(大 阪 大) 辻川 元一、田野 保雄	
9. 超音波とマイクロバブルを用いたラット網膜への遺伝子導入	83
(鹿 児 島 大) 園田 祥三、内野 英輔 坂本 泰二	
10. Wrapped Liposome siRNA のマウス脈絡膜新生血管モデルにおける動態検討	86
(東 京 大) 高橋 秀徳、柳 靖雄 玉置 泰裕 (さ い た ま 赤 十 字) 小畑 亮 (東 京 大 循 環 器 内 科) 真鍋 一郎、永井 良三 (協 和 発 酵 工 業) 八木 信宏、山内 雅博	
11. 強度近視に伴う中心窩分離に対する硝子体手術適応に関する考察	100
(大 阪 大) 生野 恭司、佐柳 香織 十河 薫、沢 美喜 坂口 裕和、大島 佑介 五味 文、瓶井 資弘 日下 俊次、田野 保雄 (滋 賀 医 大) 大路 正人	
12. 糖尿病黄斑浮腫における網膜厚と網膜感度の関係	120
(香 川 大) 野本 浩之、蔭山 光代 白神千恵子、山下 彩奈 山地 英孝、白神 史雄	
13. 抗高脂血症薬による黄斑浮腫治療の試み	123
(信 州 大) 村田 敏規、千田 奈実 片井 直達、千葉 大 京本 敏行、山本 裕香	
14. Retinal Angiomatous Proliferation (RAP) に対する 網膜血管切断術後の網膜循環の変化	126
(日 本 大) 森 隆三郎、川村 昭之 島田 宏之、中田 光紀 湯沢美都子	

15. stageⅢ Retinal Angiomatous Proliferation に対する		
	網膜血管切断術と光線力学療法の併用療法の検討 ……	130
	(日 本 大) 中田 光紀、湯沢美都子 島田 宏之、森 隆三郎 川村 昭之	
16. サルを用いた光線力学療法実験における薬物投与量の体表面積換算と体重換算の比較 ……		134
	(名 古 屋 大) 近藤 峰生、子安 俊行 伊藤 逸毅、宮田健太郎 石川 浩平、寺崎 浩子	
17. フーリエドメイン OCT による加齢黄斑変性の3次元像観察 ……		139
	(京 都 大) 後藤 謙元、板谷 正紀 佐々原 学、井上 亮 吉村 長久	
	(筑 波 大 物 理 工 学) 安野 嘉晃、巻田 修一 谷田貝豊彦	
	(ト プ コ ン) 福間 康文	
18. 当院開発 Retinal Map 作成ソフトウェアの信頼性 ……		142
	(名 古 屋 大) 西原 裕晶、石川 浩平 伊藤 逸毅、菊池 雅人 大島 久明、山腰 友珠 寺崎 浩子	
19. 加齢黄斑変性に対する光線力学療法単回、複数回後の黄斑機能の変化 ……		145
	(名 古 屋 大) 石川 浩平、近藤 峰生 伊藤 逸毅、菊池 雅人 池野谷一輝、寺崎 浩子	
20. 加齢黄斑変性における光線力学的療法後の栄養血管の変化 ……		149
	(香 川 大) 白神千恵子、山下 彩奈 野本 浩之、富田 有栄 白神 史雄	
21. 光線力学的療法前後における照射領域の網膜感度変化 ……		152
	(香 川 大) 山下 彩奈、白神千恵子 竹中 宏和、白神 史雄	
22. 光線力学的療法の視力悪化因子 ……		155
	(九 州 大) 野田 佳宏、安田 美穂 塩瀬 聡美、中尾新太郎 喜多 岳志、狩野久美子 宮原千佳子、石橋 達朗	

23. 加齢黄斑変性と末梢血血管内皮前駆細胞	159
(京 都 大) 大谷 篤史、淀井 有子 佐々原 学、亀田 隆範 吉村 長久	
24. 加齢黄斑変性に対する光線力学療法前後の読書成績	162
(日 本 大) 藤田 京子、石原菜奈恵 松本 容子、柏倉 志歩 湯沢美都子	
25. 加齢黄斑変性に対する光線力学療法の評価 その2 3か月後の QOL に関する研究	165
(日 本 大) 姜 哲浩、松本 容子 栃木香寿美、湯沢美都子 (東 京 大 生 物 統 計 学) 山口 拓洋、広本 篤 (流 通 科 学 大) 下妻晃二郎 (京 都 大 理 論 疫 学) 福原 俊一	
26. 少なくとも1眼の視力が良好な黄斑疾患症例の視覚関連 quality of life	169
(さ い た ま 赤 十 字) 小畑 亮 (東 京 大) 柳 靖雄、上 順子 井上 裕治、高橋 秀徳 入山 彩、玉置 泰裕 新家 眞	
27. 家兔眼での新しい加齢黄斑変性モデル	173
(名 古 屋 市 大) 安川 力、高瀬 綾恵 小椋祐一郎	
28. ラット脈絡膜新生血管モデルを用いた光線力学的治療における細胞死のメカニズム	176
(名 古 屋 市 大) 松原 明久、小椋祐一郎 (Massachusetts Eye and Ear Infirmary) 中澤 徹、野田 航介 Evangelos S Gragoudas Joan W Miller	
29. ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) に対する光線力学療法 (PDT) の効果	186
(日 本 大) 赤座英里子、森 隆三郎 湯沢美都子	
30. ポリープ状脈絡膜血管症のポリープ状血管の位置	189
(鹿 児 島 大) 平川真由美、大久保明子 坂本 泰二	

31. ポリープ状脈絡膜血管症におけるポリープ状病巣と色素上皮剥離の関係 191
 (京 都 大) 辻川 明孝、佐々原 学
 大谷 篤史、武蔵 国弘
 淀井 有子、後藤 謙元
 岩間 大輔、亀田 隆範
 田村 寛、愛川 裕子
 万代 道子、吉村 長久
32. 偽クラシック所見を示すポリープ状脈絡膜血管症 193
 (関 西 医 科 大) 正 健一郎、永井 由巳
 有澤 章子、高橋 寛二
33. ポリープ状脈絡膜血管症所見を示す加齢黄斑変性に行った光線力学的療法の成績 201
 (関 西 医 大) 有澤 章子、永井 由巳
 正 健一郎、津村 晶子
 尾辻 剛、高橋 寛二
34. 狭義加齢黄斑変性に行った光線力学的療法の成績 210
 (関 西 医 大) 永井 由巳、正 健一郎
 有澤 章子、津村 晶子
 尾辻 剛、高橋 寛二
35. トリアムシノロン後部テノン嚢下注入を併用した光線力学療法の短期経過 213
 (名 古 屋 市 大) 倉知 豪、鈴木 景子
 安川 力、櫻井 英二
 吉田 宗徳、小椋祐一郎
 (眼 科 杉 田 病 院) 杉田元太郎
36. サル正常眼に対する光線力学療法施行後の脈絡膜血管の変化 223
 (名 古 屋 大) 伊藤 逸毅、近藤 峰生
 子安 俊行、宮田健太郎
 石川 浩平、寺崎 浩子
37. 加齢黄斑変性に対する光線力学療法の評価 - 9か月後の脈絡膜循環障害 - 226
 (日 本 大) 栃木香寿美、松本 容子
 藤田 京子、石原菜奈恵
 柏倉 志歩、湯沢美都子
38. PDTによる脈絡膜循環の変化 229
 (日 本 大) 川村 昭之、石原菜奈恵
 藤田 京子、松本 容子
 森 隆三郎、柏倉 志歩
 栃木香寿美、湯沢美都子

39. 加齢黄斑変性の中心窩脈絡膜新生血管に対する光線力学療法の適応	233
(日 本 大)	湯沢美都子、松本 容子 栃木香寿美、石原菜奈恵 藤田 京子、柏倉 志歩 森 隆三郎
40. 加齢黄斑変性の診断基準	236
(関 西 医 大)	高橋 寛二
(名 古 屋 市 大)	小椋祐一郎
(日 本 大)	湯沢美都子
(九 州 大)	石橋 達朗
41. 加齢黄斑変性の診断基準に有用な黄斑所見	259
(日 本 大)	風戸 陽子、石原菜奈恵 湯沢美都子
42. わが国における視覚障害の現状	263
(南 九 州 大)	中江 公裕
(日 赤 医 療 セ ン タ ー)	増田寛次郎
(獨 協 医 大)	妹尾 正、小暮 文雄
(日 本 大)	澤 充
(順 天 大)	金井 淳
(九 州 大)	石橋 達朗
43. インターロイキン-10の実験的脈絡膜新生血管抑制効果	268
(名 古 屋 市 大)	山崎 哲、櫻井 英二 山田 潔、板谷 正博 小椋祐一郎
44. アトルバスタチンによる実験的脈絡膜新生血管抑制効果	271
(名 古 屋 市 大)	山田 潔、櫻井 英二 山崎 哲、板谷 正博 小椋祐一郎
45. リポフスチン構成成分 A2e の網膜色素上皮細胞および脈絡膜新生血管に及ぼす影響	282
(東 京 大)	入山 彩、高橋 秀徳 井上 裕治、柳 靖雄 玉置 泰裕
46. 眼内血管新生および血管発達におけるアンジオポイエチン2の作用について	293
(九 州 大)	大島 裕司、石橋 達朗
(Johns Hopkins 大)	Peter A Campochiaro

47. 軸索を再生したネコ網膜神経節細胞における ON-中心型/OFF-中心型細胞の不均衡 …… 305
 (名古屋大) 矢田 崇晋、中村 誠
 寺崎 浩子
 (発達障害研究所) 渡部 眞三
48. 正常および網膜変性モデルラットへの光ストレスの影響 …… 318
 (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
 伊藤 忠、中澤 満
49. 網膜虚血再灌流障害に対するD-アロースの神経保護効果の機序 …… 321
 (香川大) 廣岡 一行、馬場 哲也
 白神 史雄
 (香川大脳神経生物学) 宮本 修、板野 俊文
 (細胞情報生理学) 徳田 雅明
50. イソプロピル ウノプロストン点眼液の網膜保護効果についての検討 …… 323
 (弘前大) 伊藤 忠、大黒 浩
 大黒 幾代、間宮 和久
 石川 太、目時 友美
 山崎 仁志、横井由美子
 中澤 満
51. Rho/ROCK 阻害剤によるネコ網膜神経節細胞の軸索再生 …… 326
 (名古屋大) 佐川 宏恵、中村 誠
 寺崎 浩子
 (発達障害研究所) 渡部 眞三
52. 網膜色素変性に対する細胞性神経保護治療 …… 329
 (京都大) 佐々原 学、大谷 篤史
 亀田 隆範、淀井 有子
 吉村 長久
53. 網膜変性症モデルラットに対する骨髄間葉系幹細胞網膜下移植による網膜変性抑制効果 …… 331
 (東京大) 井上 裕治、入山 彩
 高橋 秀徳、柳 靖雄
 相原 一、玉置 泰裕
 新家 眞
 (名古屋大) 上野 眞治、近藤 峰生
54. 胎仔網膜細胞移植における MMP-2 活性化物質の効果 …… 334
 (京都大) 鈴木 拓也、万代 道子
 秋元 正行、高橋 政代
 吉村 長久

55. サル由来レンチウイルス (SIV) ベクターを用いた網膜虚血再還流モデルにおける
網膜神経節細胞保護効果の検討 …… 336
- (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、向野利一郎
居石 克夫
- (九州大神経生理学) 後藤 純信、飛松 省三
- (鹿児島大) 坂本 泰二
- (DNAVEC ㈱) 田畑 寿晃、長谷川 護
56. サル由来レンチウイルス (SIV) ベクターによるサル網膜での長期遺伝子発現 …… 338
- (九州大) 池田 康博、宮崎 勝徳
石橋 達朗
- (九州大病理病態学) 米満 吉和、向野利一郎
村上 祐介、居石 克夫
- (信州大) 村田 敏規
- (九州大神経生理学) 後藤 純信
- (DNAVEC ㈱) 長谷川 護
57. 脳神経由来神経因子以下 BDNF と視細胞保護効果：
リセプターの発現量とアイソフォームの関係 …… 340
- (東北大) 齋藤 孝恵、佐藤 肇
涌澤 亮介、伊勢屋貴史
和田 裕子、西田 幸二
- (東北大創生応用医学研究センター) 阿部 俊明、浅井 晴信
鶴田 有美
58. 網膜色素変性症例に対する脈絡膜上-経網膜刺激人工視覚の臨床試験 …… 343
- (大阪大) 瓶井 資弘、森本 壮
坂口 裕和、生野 恭司
田野 保雄
- (大阪大感覚機能形成) 不二門 尚、中内 一揚
日下 俊次
- (㈱ NIDEK) 神田 寛行、小澤 素生

I. 班 員 構 成

網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班

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	新家 眞	東京大学眼科	教授
	小椋祐一郎	名古屋市立大学眼科	教授
	坂本 泰二	鹿児島大学眼科	教授
	白神 史雄	香川大学眼科	教授
	田野 保雄	大阪大学眼科	教授
	寺崎 浩子	名古屋大学眼科	教授
	中江 公裕	南九州大学食品栄養学科	教授
	中澤 満	弘前大学眼科	教授
	湯沢美都子	日本大学駿河台眼科	教授
	吉村 長久	京都大学眼科	教授
和田 裕子	東北大学眼科	講師	
研究協力者	村田 敏規	信州大学眼科	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
	高橋 寛二	関西医科大学眼科	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 E-mail: hatachan@med.kyushu-u.ac.jp	講師
	沖崎 史枝	E-mail: fumie@eye.med.kyushu-u.ac.jp	秘書
経理事務担当	小野厚志	九州大学医系学部等事務部 財務課経理第一係 TEL (092) 642-6006 FAX (092) 642-6022 E-mail: ijzkeiri@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疾患、および視神経萎縮を主な対象疾患とし、その疫学調査・病態解明と、科学的根拠に基づいた有効な治療法開発を目的としている。

視覚障害実施調査：我が国における視覚障害の現状を把握することは、第一次予防としての視覚障害予防対策を進める上で極めて重要であるが、最近15年間は実態が把握されていない。そこで今回、18歳以上の視覚障害者のうち、障害者手帳を新規交付された者を対象に全国規模の調査を行い、近年の視覚障害原因疾患の実態を明らかにした。

加齢黄斑変性は高齢者の失明原因として、今後は後天性失明原因の主因になると予測されている。光線力学的療法(PDT)が平成16年度より開始されており、今回はその治療成績とともに問題点について報告した。その一方で、加齢黄斑変性の診断基準に曖昧な部分があったため、今回改めて前駆病変、加齢黄斑変性（滲出型および萎縮型）、特殊病型（ポリープ状脈絡膜血管症および網膜血管腫状増殖）からなる分類を行った。そのうえで、日本人加齢黄斑変性に対するPDTは欧米人に対するより有効性が高いことが示唆された。さらに、加齢黄斑変性のモデル動物作製も試みた。

また基礎的研究により、加齢黄斑変性の病態形成において、炎症性反応が増悪因子となる可能性が明らかにしてきたことに対し、インターロイキン10やスタチンが脈絡膜新生血管の抑制作用を有することを明らかにした。さらに、新たなドラッグデリバリーシステムの開発も行った。

網膜色素変性は、いまだ治療困難な疾患の一つである。原因遺伝子は多岐にわたり、あらゆる遺伝形式をとり、孤発例も多いため、遺伝形式不明例も多い。そこで、遺伝子診断・治療の臨床応用へ向けてのより効率的なスクリーニングシステムの開発を行う一方で、遺伝子導入による治療法開発も引き続き行った。網膜組織へ神経保護因子の遺伝子を直接導入することで、小動物ばかりでなくサル網膜でも安定した遺伝子発現と安全性が確認され、臨床応用に近づきつつあることが示された。さらに、神経幹細胞や骨髄幹細胞を用いた細胞治療の有効性についても検討を加えた。

視神経萎縮に対しては今回、新たに Y39983(Rho/ROCK 阻害剤)が神経節細胞の軸索再生を促進することが示され、薬物治療の可能性を明らかにした。

さらに、視覚障害者に対する人工網膜の開発を行い、多極型の人工視覚により色素変性患者への臨床試験を行い、2点弁別が可能であることが示され、人工網膜の臨床応用の可能性が高まりつつあることを証明した。

【分担研究者】

新家 眞（東京大学・眼科・教授）	小椋祐一郎（名古屋市立大学・眼科・教授）
坂本泰二（鹿児島大学・眼科・教授）	白神史雄（香川大学・眼科・教授）
田野保雄（大阪大学・眼科・教授）	寺崎浩子（名古屋大学・眼科・教授）
中江公裕（南九州大学・食品栄養学科・教授）	中沢 満（弘前大学・眼科・教授）
湯沢美都子（日本大学駿河台・眼科・教授）	吉村長久（京都大学・眼科・教授）
和田裕子（東北大学・眼科・講師）	

A. 研究目的

1. 近年の我が国における視覚障害者の原因疾患について、最新の実態を明らかにし、第一次予防としての視覚障害予防対策を進める上での資料とする。

2. 現在我が国で40万人以上の加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (AMD)患者が存在すると推定されているが、統一された診断基準はないのが実情である。そこで我が国における標準的な加齢黄斑変性の診断基準を確立する。

3. 加齢黄斑変性に対する光線力学的療法 photodynamic therapy (PDT) の日本人患者に対する有効性と問題点を明らかにする。

4. 加齢黄斑変性のモデル動物を作製するとともに、効率的なドラッグデリバリーシステムを確立し、根拠に基づいた薬物療法を開発する。

5. 網膜色素変性における視細胞死のメカニズムを検索するとともに、網膜色素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。

6. 視神経萎縮に対する有効な薬物治療法を開発するとともに、人工視覚研究を臨床応用へ導く。

B. 研究方法

1. 最近1年間の視覚障害新規認定者について調査した。

調査対象：全国を6ブロックに分け、1ブロックから1県または1指定都市を抽出して、最近1年間の新規認定者（18歳以上）2034名について調査した。調査項目はプライバシー保護の観点から、個人の識別に関する情報をマスクした身体障害者診断書・意見書を用いて、性、生年、視覚障害の原因疾患、疾病・障害の発生前、総合所見、経過・現症歴、合併症、障害の等級、視力、視野損失率、外眼・中間透光体・眼底の状況について調査した（調査研究は南九州大学倫理委員会の承認を得て行った）。

2. 4名でワーキンググループを構成した。対象は前駆期を含む加齢黄斑変性症例で、その眼底写真、フルオレセイン蛍光眼底造影、インドシアニングリーン蛍光眼底造影、光干渉断層計の各種検査画像を資料とし、診断基準として標準的な提示症例に値するか検討した。

3. 加齢黄斑変性に対する光線力学的療法 (PDT)として、まずは米国でのプロトコルに従い施行し、PDT施行前後の視力経過を評価した。

4. アルブミン水溶液に最終糖化産物(AGE)反応の中間産物であるグリコールアルデヒドを反応させてAGE微粒子を作製し、これを家兎の網膜下に注入し組織学的に検討した。

また、ドラッグデリバリーシステムとして、21塩基対・ランダム配列のFAM siRNAをWrapped Liposomeに内包し、レーザー誘発脈絡膜新生血管モデルに静注することに

よって病変局所への Wrapped Liposome siRNAの集積を評価した。

さらに抗炎症作用を有すると考えられるインターロイキン10やスタチンの投与によって脈絡膜新生血管の形成が阻害され、加齢黄斑変性の治療薬としての可能性を有するか評価した。

5. ゼブラフィッシュ視細胞変異 oval (ovl) を用い、その責任遺伝子の単離と機能解析を行った。責任遺伝子の同定をポジショナルクローニングで行うとともに、モルフォリノ等を用いた遺伝子発現調整を用いて、責任遺伝子の機能を明らかにするとともに、視細胞死を引き起こす原因についても検討した。

遺伝子治療の前臨床試験として、大型動物であるカニクイザルの網膜下に独自に開発した Simian Immunodeficiency Virus (SIV)-based lentivirus vector を投与し、540日まで目的遺伝子の発現を評価するとともに有害性（炎症性変化）についても評価した。

また、細胞移植治療法として、骨髄系幹細胞を硝子体腔あるいは網膜下に投与することで網膜変性モデルラットの網膜機能に与える影響を電気生理学的あるいは組織学的に評価した。さらに神経幹細胞を移植細胞として用いる場合、MMP-2 活性化物質が宿主網膜への侵入能を亢進するものか免疫組織科学的手法を用いて検討した。

6. 視神経萎縮については、ラット虚血再灌流モデルにおいて、希少糖の1つである D-アロースとグルコースを単独あるいは同時に腹腔内投与することによって眼内

への移行効率や神経保護効果について評価した。また網膜神経節細胞の軸索再生について、成ネコを用いて、培養網膜の突起伸展と、挫滅された神経節細胞の軸索再生を Y39983(Rho/ROCK 阻害剤)が促進するか、伸長した軸索数および、最長の軸索長を測定することによって評価した。

人工視覚（網膜）システムの臨床応用については、網膜色素変性症例2例を対象として、脈絡膜上一経網膜刺激システムを導入し、2層性双極波を通電した。Phospheneの有無、大きさなどについて被検者が口頭で表現したものを記録しその有効性を評価した。

（倫理面への配慮）

視覚障害の調査対象となった視覚障害者のプライバシー保護のため、障害者個人を識別する姓名、生月日、現住所および意見書を書いた医療機関に関する情報等が一切マスクされた資料を閲覧・調査した。

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. 解析対象者 2034 名の男女比は 1.08:1 と若干男性が多かった。平均年齢は 67.9 歳で 70 歳以上が 52.4% と過半数を占めた。15 年前の調査では 70 歳以上が 38% だったので新規交付者の高齢化が顕著であった。

障害の等級別では、1 級 17.4%、2 級 28.1%、3 級 11.8%、4 級 13.7%、5 級 20.6%、6 級 8.5% であった。視覚障害の主原因疾患の第一位は緑内障 20.7%、第二位は糖尿病網膜症 19.0%、第 3 位は網膜色素変性 13.7% で、以下加齢黄斑変性を主とした黄斑変性症 9.1%、高度近視 7.8% の順であった。前回 (1988 年) 調査と比べて緑内障、加齢黄斑変性の増加が著しい結果であった。

2. 加齢黄斑変性の分類

前駆病変

1. 軟性ドルーゼン
2. 網膜色素上皮異常

加齢黄斑変性

1. 滲出型加齢黄斑変性
 - 1) 脈絡膜新生血管
 - 2) 大型の漿液性網膜色素上皮剥離
 - 3) 網膜下出血および網膜色素上皮下出血
 - 4) 滲出性変化 (漿液性網膜剥離、網膜浮腫、硬性白斑)
 - 5) 線維性瘢痕
2. 萎縮型加齢黄斑変性

特殊病型

1. ポリープ状脈絡膜血管症
2. 網膜血管腫状増殖

3. 我が国における加齢黄斑変性全般に対する PDT の治療成績は概して欧米人に対する成績より視力改善率・維持率は高い。特殊型とされるポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) 症例における好成績が寄与している可能性はあるが、PCV を除外した場合でも欧米人と比較すると治療成績は良好といえる結果であった。その一方で、現在のプロトコルはあくまでも欧米人に対するプロトコルにのっとっており、verteporfin の投与量としてはこれまでの体表面積換算で投与するよりも体重換算で投与した方が明らかに個体差が少なく安全性も高いことが、サルを用いた PDT 施行によって明らかになった。

4. AGE 微粒子を家兎の網膜下に投与すると、投与後 1 週目には色素上皮内に移行し、リポフスチン蓄積と類似した状態となった。4 週目にはドルーゼン様沈着物の他に、時に網膜下および色素上皮下に脈絡膜新生血管を認め、加齢黄斑変性の動物モデルとして有用であることが示唆された。

ドラッグデリバリーシステムとして、21 塩基対・ランダム配列の FAM siRNA を Wrapped Liposome に内包し、レーザー誘発脈絡膜新生血管モデルに静注した場合、投与 2 時間後には病変に局在しはじめ、8 時間後にはピークに達し、1 週間後でも観察された。また作製した siRNA により VEGF-A, HIF-1 の発現が knock down された。

さらに抗炎症作用を有すると考えられるインターロイキン10やスタチンの投与によって脈絡膜新生血管の形成が阻害されることも確認され、これらはMφの病変への集積や活性を阻害することで加齢黄斑変性の

治療薬としての可能性を有することが示された。

5. ovl (ゼブラフィッシュではIFT88をコードしていた)では視細胞を含む感覚器受容細胞は受精後3-5日目までに繊毛の喪失が認められた。この繊毛の喪失は視細胞においては外節の発生に影響し、ovlにおいては視細胞外節の分化が認められなかった。ovl視細胞は受精後3日よりアポトーシスをひきおこし死滅した。IFT88は繊毛の維持と感覚器細胞の生存に不可欠であると考えられた。

カニクイザルに補足遺伝子を導入する方法では GFP 遺伝子は少なくとも導入後 540 日までは持続して観察された。搭載した色素上皮由来因子は網膜色素上皮で発現しており視細胞外節部に沈着していた。ただし炎症細胞浸潤は殆ど認めなかった。

細胞治療法として、Lineage negative 造血幹細胞を硝子体内投与すると、網膜活性化アストロサイトを特異的にその足場とし、効率的に網膜内、特に血管として取り込まれ、網膜色素変性症マウスの網膜血管床を有意に保ち、網膜機能も保護された。

さらに神経幹細胞の宿主網膜への高い侵入能に MMP-2 が関与していることが明らかになっているが、今回 MMP-2 および MMP-2 活性化作用のあるコンカナバリン A (ConA)、エストロゲン (E₂) が移植細胞の網膜への侵入・生着の効率を亢進させうることが明らかになった。

6. 希少糖の 1 つである D-アロースが神経保護作用を有することは前回までに報告している。今回ラット虚血再灌流モデルにお

いて、D-アロースがグルコースと競合的に働くことにより神経保護効果を発揮する可能性が示された。また、D-アロースを腹腔内に投与した場合、血液中とほぼ同程度で腹腔内投与量の約 8% の D-アロースが眼内に達することが明らかになった。

また、視神経座滅・軸索再生モデルに対して Rho/ROCK 阻害剤(Y39983)は 10 μ M で最大の軸索再生効果を示し、視神経座滅から 1 週間後に Y39983 を硝子体内に再投与すると再生軸索数が更に増加することが示された。

2 例の網膜色素変性症例に対する脈絡膜上一経網膜刺激臨床試験では、隣り合う 2 極の電極を同時に刺激すると、2 つの独立した phosphene 又は、ひょうたん型の phosphene を生じることがあった。2 極の組み合わせを変えて刺激した場合、1 例では方向の違いを関知し、2 点識別能が可能であることを初めて示した。

D. 考察

1. 本成績は視覚障害の新規認定者に関する成績で、我が国における最近の視覚障害の原因疾患の状況を示していると判断される。身体障害全般についても言えるが、視覚障害においても高齢化の影響が強く顕れた。平均年齢の高齢化、高齢者に特徴的な緑内障、黄斑変性症の増加がこのことを示唆している。また、性・年齢によって視覚障害の原因疾患の順位・頻度がかなり異なることもあきらかとなり、予防医学や行政の立場からは、今後きめ細かな方策・対応が必要になるものと思われる。

2. 加齢黄斑変性に対して、近年種々の新

しい治療が出現し、正確な治療適応決定と治療評価のために統一された診断基準作製の重要性が増している。加齢黄斑変性の分類としては国際加齢黄斑変性症疫学調査グループによって1995年に報告された国際分類とグレードシステムがある。今回我々が作製した分類は基本的にこの分類概念を踏襲したものであるが、近年、滲出型加齢黄斑変性の疾患範疇に入る新しい疾患概念として多数報告されるようになったポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖を特殊病型として分類した。今後、治療適応や治療効果を判定していくうえで、正確な分類が重要になるものと考えられる。

3. 加齢黄斑変性全症例に行ったPDTの治療成績はほぼ現状維持の成績であったが、PCVの症例群では平均視力は改善傾向にあり、全症例の成績として現状維持が出来ているのはPCV群の成績によるところが大きいと考えられた。今後のPDTの適応を考える上でも診断と病期を正確に把握していくことが重要と考えられる。

またverteporfinの投与量について、体表面積で薬剤投与量を決定すると、体重の小さい動物ほど体重あたりの薬剤投与量が多くなることが知られている。PDTの効果の強さには眼軸の影響の他に、体表面積換算による投与量の決定に問題がある可能性が示唆され、体重換算で投与量を決定すべきではないかとの問題提起が得られた。

4. AGE微粒子は色素上皮内に永く留まり、その結果としてドルーゼン、時にM ϕ の遊走、新生血管の発生を認めると考えられた。動物モデルとして病態解明や新規治療薬・治

療法の評価にも有用であると考えられた。

Wrapped Liposomeは既報の高分子ミセルと同様のEPR(Enhanced Permeability and Retention)効果が認められ、またsiRNAの内包が容易であり血漿中半減期も長く、治療応用に有用である可能性がある。

インターロイキン10やスタチンの投与によってレーザー誘発の脈絡膜新生血管は有意に抑制されその抑制効果はM ϕ の浸潤阻害やVEGFの発現抑制と相関していたことから、少なくともこのモデルにおけるVEGFの主な産生現はM ϕ であることが確認された。これに対し、ヒトの標本でもM ϕ の集積は病態形成に重要な働きを果たしていると考えられており、十分にヒトの病態でも抗炎症目的薬の治療応用が可能であると考えられる。

5. 今回我々はゼブラフィッシュの変異体を用いて、視細胞死のメカニズムの一端を解明した。このモデル動物は、多産、体外受精、早い世代期間といった優れた特徴を持っており、脊椎動物における疾患モデルとして、今後有用であると考えられた。

網膜変性に対する遺伝子導入法としてSIVベクターは眼組織への導入に有用であり、今後のヒト臨床への応用が期待される。

細胞治療法として、Lin⁻骨髄幹細胞の硝子体内投与による神経保護治療の可能性も明らかになった。自家移植であること、培養などの操作を必要としないこと等の点で、臨床応用に具体化されやすいと考えられる。

さらに、細胞移植を行う際には侵入・生着の効率を上げるための薬剤を併用することでより高い治療効果が期待できることが示唆された。

6. D-アロースの神経保護効果については、D-アロースがグルコースの膜輸送を阻害する可能性が報告されており、今回の結果も過去の報告を支持するものであった。

Rho/ROCK阻害剤は眼圧下降作用を有することも報告されており、多角的に神経保護作用を発揮する可能性が示唆され、臨床応用が期待される。

さらに、人工視覚については、ヒトにおいて脈絡膜上-経網膜電気刺激により人工的に視覚を誘導できることが、本試験で初めて示された。今回の被検者は2症例とも進行した網膜色素変性で、大部分の視細胞が萎縮変性に陥っていると考えられる。このような症例に対してもSTS方式で残存神経節細胞を刺激すれば、限局したphospheneが得られることが判明した。さらに2点刺激で独立したphospheneが知覚されたことから、このSTS方式で2点弁別が得られることが実証されたと言え、失明の危機にある患者にとって大きな福音となる可能性を秘めている。

E. 結論

国際保険の観点かも、視覚障害の実態に関する信頼性の高い疫学知見が求められていた。今回、約15年ぶりに全国規模の視覚障害原因調査を施行した結果、最近の視覚障害の原因疾患の第一位が緑内障、次いで糖尿病網膜症、網膜色素変性、加齢黄斑変性を主とした黄斑変性症、高度近視の順であった。前回と比較して高齢化の影響が顕著に表れており、今後の失明予防対策に向けて極めて重要な基本資料となった。

さらに、本研究班が対象とする疾患は現

時点でもまだ難治性ではあるが、本報告で示すように、徐々にではあるもののその病態の本質が明らかにされてきている。早期発見・早期治療や社会復帰、QOL向上といった第二次予防、第三次予防に向けて新たな治療概念や治療法が着実に臨床の現場へフィードバックされつつあるとの確信が得られた。

Ⅲ. 分担研究報告