

Liptak R, Russo K, Jun G, Lee KE, Fijal B, Elston RC. Dissection of genomewide-scan data in extended families reveals a major locus and oligogenic susceptibility for age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2004;74:20-39.

(5) Schick JH, Iyengar SK, Klein BE, Klein R, Reading K, Liptak R, Millard C, Lee KE, Tomany SC, Moore EL, Fijal BA, Elston RC. A whole-genome screen of a quantitative trait of age-related maculopathy in sibships from the Beaver Dam Eye Study. *Am J Hum Genet* 2003;72:1412-24.

(6) Majewski J, Schultz DW, Weleber RG, Schain MB, Edwards AO, Matise TC, Acott TS, Ott J, Klein ML. Age-related macular degeneration--a genome scan in extended families. *Am J Hum Genet* 2003;73:540-50.

(7) Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration.

Science 2005;308:385-389.

(8) Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA.

Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration.

Science 2005;308:421-424.

(9) Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL,

Kwan SY, Nouredine M, Gilbert JR, Schnetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA,

Pericak-Vance MA. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science 2005;308:419-421.

(10) Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI,

Hageman JL, Stockman HA, Borchardt JD, Gehrs KM, Smith RJ, Silvestri G, Russell

SR, Klaver CC, Barbazetto I, Chang S, Yannuzzi LA, Barile GR, Merriam JC, Smith

RT, Olsh AK, Bergeron J, Zernant J, Merriam JE, Gold B, Dean M, Allikmets R.

A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH)

predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A

2005;102:7227-7232.

(11) Okamoto H, Umeda S, Obazawa M, Minami M, Noda T, Mizota A, Honda M,

Tanaka

M, Koyama R, Takagi I, Sakamoto Y, Saito Y, Miyake Y, Iwata T. Complement factor H

polymorphisms in Japanese population with age-related macular degeneration.

Mol Vis 2006;12:156-158.

(12) Gotoh N, Yamada R, Hiratani H, Renault V, Kuroiwa S, Monet M, Toyoda S,

Chida S, Mandai M, Otani A, Yoshimura N, Matsuda F. No association between

complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular

degeneration in Japanese. Hum Genet 2006;120:139-143.

(13) Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel

J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT; AMD Genetics Clinical Study Group; Hageman

GS, Dean M, Allikmets R. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458-462.

(14) Russell SR, Mullins RF, Schneider BL, Hageman GS. Location, substructure, and composition of basal laminar drusen compared with drusen associated with aging and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;129:205-214.

(15) Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000;14:835-846.

(16) Chader GJ. Animal models in research on retinal degenerations: Past progress and future hope. *Vision Res* 2002;42:393-399.

(17) Stafford TJ, Anness SH, Fine BS. Spontaneous degenerative maculopathy in the monkey. *Ophthalmology* 1984;91:513-521.

(18) El-Mofty A, Gouras P, Eisner G, Balazs EA. Macular degeneration in rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Exp Eye Res* 1978;27:499-502.

(19) Nicolas MG, Fujiki K, Murayama K, Suzuki MT, Mineki R, Hayakawa M, Yoshikawa Y, Cho F, Kanai A. Studies on the mechanism of early onset macular degeneration in cynomolgus (*Macaca fascicularis*) monkeys. I. Abnormal concentrations of two proteins in the retina. *Exp Eye Res* 1996;62:211-219.

(20) Nicolas MG, Fujiki K, Murayama K, Suzuki MT, Shindo N, Hotta Y, Iwata F, Fujimura T, Yoshikawa Y, Cho F, Kanai A. Studies on the mechanism of early onset macular degeneration in cynomolgus monkeys. II. Suppression of metallothionein synthesis in the retina in oxidative stress. *Exp Eye Res* 1996;62:399-408.

(21) Suzuki MT, Terao K, Yoshikawa Y. Familial early onset macular degeneration in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Primates* 2003;44:291-294.

(22) Umeda S, Ayyagari R, Allikmets R, Suzuki MT, Karoukis AJ, Ambasudhan R, Zernant J, Okamoto H, Ono F, Terao K, Mizota A, Yoshikawa Y, Tanaka Y, Iwata T.

Early-onset macular degeneration with drusen in a cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) pedigree: exclusion of 13 candidate genes and loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:683-691.

(23) Umeda S, Suzuki MT, Okamoto H, Ono F, Mizota A, Terao K, Yoshikawa Y, Tanaka

Y, Iwata T. Molecular composition of drusen and possible involvement of anti-retinal autoimmunity in two different forms of macular degeneration in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *FASEB J* 2005;19:1683-1685.

(24) Ambati J, Anand A, Fernandez S, Sakurai E, Lynn BC, Kuziel WA, Rollins BJ,



Ambati BK. An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. *Nat Med* 2003;9:1390-1397.

(25) Malek G, Johnson LV, Mace BE, Saloupis P, Schmechel DE, Rickman DW, Toth CA, Sullivan PM, Bowes Rickman C. Apolipoprotein E allele-dependent pathogenesis: a model for age-related retinal degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:11900-11905.

(26) Imamura Y, Noda S, Hashizume K, Shinoda K, Yamaguchi M, Uchiyama S, Shimizu T, Mizushima Y, Shirasawa T, Tsubota K. Drusen, choroidal neovascularization, and retinal pigment epithelium dysfunction in SOD1-deficient mice: a model of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:11282-11287.

(27) Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, Sarma JV, Barnum SR, Lambris JD, Chen Y,

Zhang K, Ambati BK, Baffi JZ, Ambati J. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:2328-2333.

(28) Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-267.

(29) Gaasterland D, Kupfer C. Experimental glaucoma in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1974;13:455-457.

(30) Quigley HA, Hohman RM. Laser energy levels for trabecular meshwork damage in the primate eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:1305-1307.

(31) Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates. I. Production of elevated intraocular pressure by anterior chamber injection of autologous ghost red blood cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:126-136.



(32) Weber AJ, Zelenak D. Experimental glaucoma in the primate induced by latex microspheres. *J Neurosci Methods* 2001;111:39-48.

(33) Kaufman PL, Lutjen-Drecoll E, Hubbard WC, Erickson KA. Obstruction of aqueous humor outflow by cross-linked polyacrylamide microgels in bovine, monkey, and human eyes. *Ophthalmology* 1994;101:1672-1679.

(34) Zimmerman LE, De Venecia G, Hamasaki DI. Pathology of the optic nerve in experimental acute glaucoma. *Invest Ophthalmol* 1967;6:109-125.

(35) Amfrmary MF. Aqueous outflow facility in monkeys and the effect of topical corticoids. *Invest Ophthalmol* 1964;3:534-538.

(36) Rasmussen CA, Kaufman PL. Primate glaucoma models. *J Glaucoma* 2005;14:311-314.

(37) Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:774-786.

(38) Miyahara T, Kikuchi T, Akimoto M, Kurokawa T, Shibuki H, Yoshimura N. Gene microarray analysis of experimental glaucomatous retina from cynomolgous monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4347-4356.

(39) Moore CG, Milne ST, Morrison JC. Noninvasive measurement of rat intraocular pressure with the Tono-Pen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:363-369.

(40) Morrison JC, Moore CG, Deppmeier LM, Gold BG, Meshul CK, Johnson EC. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage. *Exp Eye Res* 1997;64:85-96.

(41) Ueda J, Sawaguchi S, Hanyu T, Yaoeda K, Fukuchi T, Abe H et al. Experimental

glaucoma model in the rat induced by laser trabecular photocoagulation after an intracameral injection of India ink. Japan J Ophthalmol 1998;42:337-344.

(42) Levkovitch-Verbin H, Quigley HA, Martin KR, Valenta D, Baumrind LA, Pease ME. Translimbal laser photocoagulation to the trabecular meshwork as a model of glaucoma in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:402-410.

(43) Shareef SR, Garcia-Valenzuela E, Salierno A, Walsh J, Sharma SC. Chronic ocular hypertension following episcleral venous occlusion in rats [letter]. Exp Eye Res 1995;61:379-382.

(44) Garcia-Valenzuela E, Shareef S, Walsh J, Sharma SC. Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. Exp Eye Res 1995;61:33-44.

(45) Johnson EC, Morrison JC, Farrell S, Deppmeier L, Moore CG, McGinty MR. The effect of chronically elevated intraocular pressure on the rat optic nerve head

extracellular matrix. *Exp Eye Res* 1996;62:663-674.

(46) Bayer AU, Danias J, Brodie S, Maag KP, Chen B, Shen F et al. Electroretinographic abnormalities in a rat glaucoma model with chronic elevated intraocular pressure. *Exp Eye Res* 2001;72:667-677.

(47) McKinnon SJ, Lehman DM, Tahzib NG, Ransom NL, Reitsamer HA, Liston P et al. Baculoviral IAP repeat-containing-4 protects optic nerve axons in a rat glaucoma model. *Mol Ther* 2002;5:780-787.

(48) Ahmed F, Brown KM, Stephan DA, Morrison JC, Johnson EC, Tomarev SI. Microarray analysis of changes in mRNA levels in the rat retina after experimental elevation of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1247-1258.

(49) Thanos S, Naskar R. Correlation between retinal ganglion cell death and chronically developing inherited glaucoma in a new rat mutant. *Exp Eye Res*

2004;79:119-129.

(50) May CA, Lutjen-Drecoll E. Morphology of the murine optic nerve. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:2206-2212.

(51) Savinova OV, Sugiyama F, Martin JE, Tomarev SI, Paigen BJ, Smith RS et al. Intraocular pressure in genetically distinct mice: an update and strain survey. BMC Genet 2001;2:12.

(52) Senatorov VV, Malyukova I, Fariss R, Wawrousek E, Swaminathan S, Sharan SK, Tomarev S. Expression of mutated mouse myocilin induces open-angle glaucoma in transgenic mice. J. Neurosci. 2006, in press.

(53) Mabuchi F, Lindsey JD, Aihara M, Mackey MR, Weinreb RN. Optic nerve damage

in mice with a targeted type I collagen mutation. Invest Ophthalmol Vis Sci

2004;45:1841-1845.

(54) Akahori M, Obazawa M, Minami M, Noda T, Noda S, Nakaya N, Tomarev S,

Sasaoka M, Shimazaki A, Kawase K, Yamamoto T, Miyake Y, Iwata T. Expression of

Mutated Optineurin Leads to Normal Tension Glaucoma and Disruption of Optineurin-

Rab8 Interaction in Mice. Submitted.

(55) Grozdanic SD, Betts DM, Sakaguchi DS, Allbaugh RA, Kwon YH, Kardon RH.

Laser-induced mouse model of chronic ocular hypertension. Invest Ophthalmol Vis Sci

2003;44:4337-4346.

(56) Gross RL, Ji J, Chang P, Pennesi ME, Yang Z, Zhang J et al. A mouse model of

elevated intraocular pressure: retina and optic nerve findings. Trans Am Ophthalmol Soc

2003;101:163-169.



(57) Ruiz-Ederra J, Verkman AS. Mouse model of sustained elevation in intraocular pressure produced by episcleral vein occlusion. *Exp Eye Res* 2006; 82:879-884.

(58) Anderson MG, Smith RS, Hawes NL, Zabaleta A, Chang B, Wiggs JL et al. Mutations in genes encoding melanosomal proteins cause pigmentary glaucoma in DBA/2J mice. *Nat Genet* 2002;30:81-85.

(59) Jakobs TC, Libby RT, Ben Y, John SW, Masland RH. Retinal ganglion cell degeneration is topological but not cell type specific in DBA/2J mice. *J Cell Biol* 2005;171:313-325.

(60) Libby RT, Li Y, Savinova OV, Barter J, Smith RS, Nickells RW et al. Susceptibility to neurodegeneration in a glaucoma is modified by Bax gene dosage. *PLoS Genet* 2005;1:17-26.

(61) Anderson MG, Libby RT, Gould DB, Smith RS, John SW. High-dose radiation with

bone marrow transfer prevents neurodegeneration in an inherited glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4566-4571.

(62) Steele MR, Inman DM, Calkins DJ, Horner PJ, Vetter ML. Microarray analysis of retinal gene expression in the DBA/2J model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:977-985.

(63) Stasi K, Nagel D, Yang X, Wang RF, Ren L, Podos SM et al. Complement component 1Q (C1Q) upregulation in retina of murine, primate, and human glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1024-1029.

(64) Gould DB, Smith RS, John SW. Anterior segment development relevant to glaucoma. *Int J Dev Biol* 2004;48:1015-1029.

(65) McMahon C, Semina EV, Link BA. Using zebrafish to study the complex genetics of glaucoma. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2004;138:343-350.

我が国の先端的眼科研究の現場から  
失明を防ぐための多面的なアプローチ

岩 田 岳

## 我が国の先端的眼科研究の現場から 失明を防ぐための多面的なアプローチ

岩田 岳



ヒトが受信する情報の8割は視覚情報が占めると考えられており、眼は感覚器官の中でもとくに重要である。視覚障害は生活の質に著しく影響し、社会的・経済的にも大きな負担を強いる。世界中で失明予防の研究が盛んに行われているが、今回はとくに研究成果が著しい加齢黄斑変性と緑内障について筆者らの研究を中心に紹介したい。

キーワード：眼、加齢黄斑変性、緑内障、予防医学、疾患動物モデル

### はじめに

ヒトは情報の8割を視覚に依存すると考えられており、眼は最も重要な感覚器官である。視覚障害は生活の質に著しく影響し、社会的・経済的にも大きな影響を及ぼす。世界保健機構(World Health Organization, <http://www.who.int/en/>)によると、2002年には世界中で1億6100万人の視覚障害者が存在したと報告されており、そのうち1億2400万人が中度の視覚障害、3700万人が失明していたと推定している。視覚障害となる原因については外傷、感染、糖尿病などがあるが、人種や経済状態によって各国で異なっている。疾患別に世界的規模でみると、670万人が白内障(Cataract)、緑内障(Glaucoma)および加齢黄斑変性(AMD)によって失明しており、その他に角膜白濁(Corneal opacities)、糖尿病網膜症(Diabetic retinopathy)などが続く(図1)。先進国においては白内障手術の目覚ましい進歩によって失明率が急激に低下しており、日本では緑内障が最も多いのに対して、アメリカやヨーロッパでは白人を中心に加齢性黄斑変性の患者が多い。緑内障や加

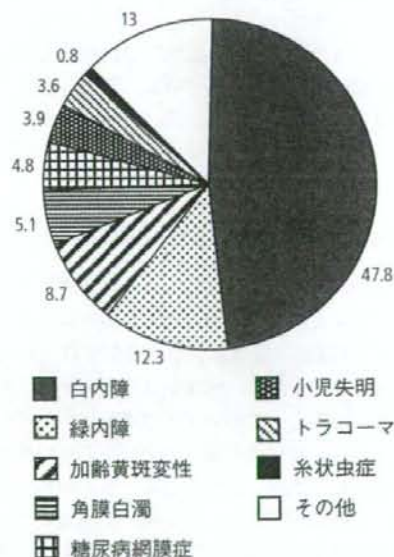


図1 世界の視覚障害の割合 (世界保健機構 2002)

### Current progress of eye research

筆者紹介：いわた・たけし(IWATA, Takeshi) (独)国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター(感覚器センター)視覚研究部門 細胞・分子生物学研究室(Natl. Hospital Organization Tokyo Med. Cent. Natl. Inst. of Sensory Organs Div. of Vision Res. Lab. of Cellular & Molecular Biol.) 細胞・分子生物学研究室長 農学博士 専門：細胞分子生物学 連絡先：〒152-8902 東京都目黒区東ヶ丘2-5-1 E-mail iwata Takeshi@kankakuki.go.jp (勤務先)



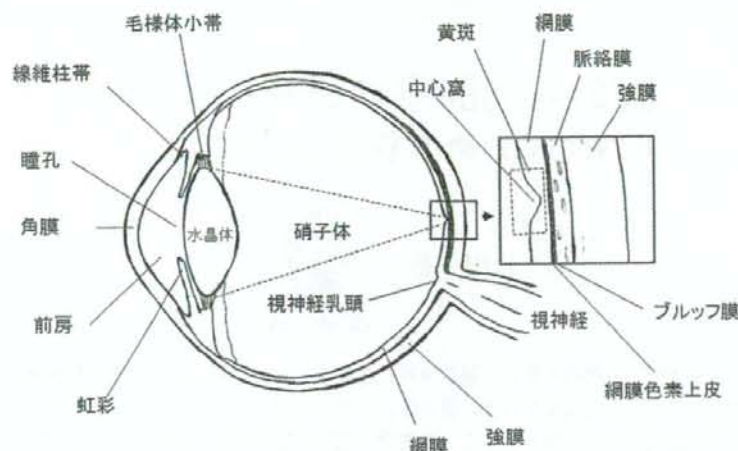


図2 眼の基本構造

加齢黄斑変性は遺伝、環境そして生活習慣がリスク因子となって発症すると考えられている。加齢黄斑変性や緑内障の発症によって網膜での細胞死が起こると、これを移植によって補ったり、神経細胞を増殖させたりすることが困難であるため、国内外で視神経の再生医療や人工網膜の開発が行われている。筆者らは病気に至る前の段階でこれを察知し、患者予備軍を選別し、発症する前に予防法によって食い止める、「予防医学」の観点からこれまで研究を行ってきた。

### 1. 眼の基本構造と検体収集の難しさ

眼は組織学的に高度に分化しており、角膜や水晶体からなる前眼部と網膜、視神経からなる後眼部から構成されている(図2)。角膜および水晶体で収束した光は黄斑を中心に像を結び、光情報は電気信号に変換されて脳に伝えられる。このいずれの過程においても障害が発生した場合には視覚障害につながる可能性がある。眼研究の難しさは、病気の患者から組織の一部を切り出し、研究に利用することが極めて困難なことである。また法律上、死者の眼球を実験に利用することも、アメリカとは異なって、日本では禁じられている。予防医学的観点からも、早期診断に利用できる検体が涙液、血液、尿に限られるために、必然的に研究対象は白血球から抽出されるDNAを用いた遺伝子解析と血漿プロテオーム解析に落ち着くことになる。白内障や網膜疾患の手術中に捨てられる房水、硝子体の一部

については、患者の同意を得れば倫理的に研究対象として承認されている。

### 2. 感覚器ネットワーク構築による症例情報収集システムとDNA・血漿バンクの設立

2004年、国立病院機構および厚生労働省の支援を受けて、オンラインによる症例情報の収集とDNA・血漿バンクの設立を目的とした「感覚器ネットワーク」を感覚器センターに構築した(図3)。関連施設の国立病院および大学病院から緑内障と加齢黄斑変性の症例情報をウェブ画面上から登録し、同時に血液検体を発送する仕組みである。症例情報には個人情報を除く患者の臨床所見が詳細に登録できるようになっており、眼底写真の添付も可能である。遺伝子およびプロテオミクスの解析結果は症例情報と一体化され、個々の患者について総合的なデータベースが構築されることにより、眼科分野におけるテーラーメイド医療の可能性を模索する。インターネットを介した症例情報の送受信に対しては計画当初より倫理的観点からの反対意見もあったが、認証技術と暗号化技術の進歩によって信頼できるシステムが構築されている。

### 3. ハプロタイプを利用した加齢黄斑変性のリスク遺伝子の探索

加齢黄斑変性は黄斑周辺において網膜色素上皮細胞とブルッフ膜の間にドレーゼン(網膜下に蓄積する

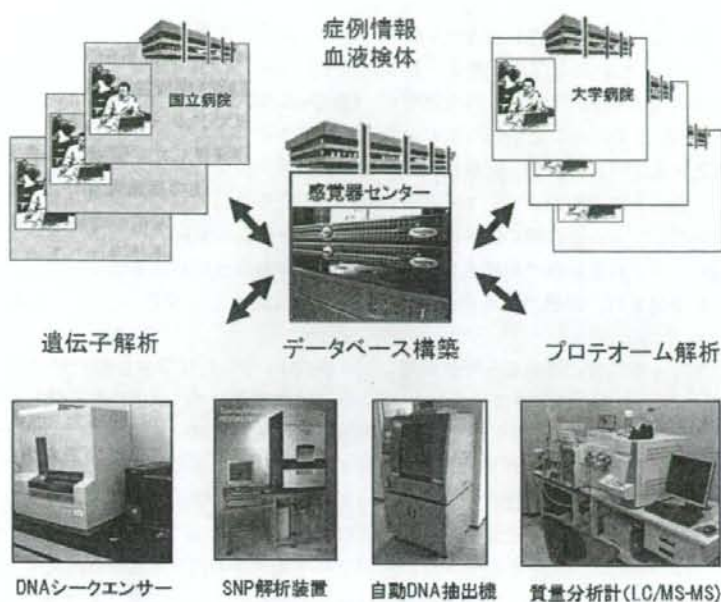


図3 感覚器センターの遺伝子解析システムとデータベースシステム

黄・白色の物質)が蓄積することから始まり、網膜色素上皮細胞死から視細胞死、そして脈絡膜から神経網膜に向って血管新生が起こることによって失明する病気である(図2)。これまでの研究から加齢黄斑変性は多因子疾患であると考えられ、加齢、遺伝、喫煙、肥満、青い光などがリスク因子として報告されている。加齢黄斑変性を発症しやすい体質があるとすれば、それはヒトの設計図であるゲノム配列と深く関係しており、2万2000遺伝子中のいくつかが関係していることになる。近年、ヒトゲノムプロジェクトによる全ゲノム配列が解読された結果、ゲノム上には平均で1000塩基に1つの割合で異なる配列が存在することが明らかになった。この遺伝子多型(Single Nucleotide Polymorphism: SNP)を複数組み合わせでブロックにして利用することにより、疾患遺伝子の位置を特定することが可能になってきた。SNPの組合せをハプロタイプと呼ぶが、複数の国が参加して、すべてのハプロタイプを明らかにする国際ハップマッププロジェクト(International HapMap Project、<http://www.1hapmap.org/>)が進行中である。ゲノムには1千万個のSNPが存在すると計算されるが、これだけのSNPを安価に解析することは技術的に困難であった。しかし、最近、SNP-DNAチップの開発が進み、複数の

SNPを同時に検出することができるようになってきた。Affymetrix社が販売するGENECHIP™を利用すれば50万個のSNPを一度に解析することができる。このチップを利用しても全SNPの5%しかカバーできないが、計算によって有用な情報が豊富に得られる。疾患に関係するSNPの発見は加齢黄斑変性の早期診断装置の開発につながる。加齢性の疾患であることから、早期発見ができれば予防に努めることができるし、人生設計の修正が発症前に可能になる。SNPによってアミノ酸配列に変異が生じる場合はタンパク質の機能解析によって、発症機序の解明と発症を未然に防止する有効な予防薬の開発も可能になる。このような理由から、加齢黄斑変性のリスク因子の1つである遺伝子解析について積極的に研究が進められている。

#### 4. 眼疾患のためのプロテオミクスとバイオマーカーの探索

SNP解析によってリスク遺伝子が明らかになり、発症前遺伝子診断が確立されても個々の患者について予防を始めるタイミングを決めるのは難しい。あまり早期に始めると医療費がかさみ、遅すぎると発症してしまう可能性がある。発症前の兆候を察知して予防の