

200936027A

厚生労働科学研究費補助金
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調査研究

平成 21 年度 統括分担研究報告書

(3 年計画の 2 年目)

主任研究者 小 椋 祐 一 郎

平成 22(2010)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
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調査研究

平成 21 年度 統括分担研究報告書

(3 年計画の 2 年目)

主任研究者 小 椋 祐 一 郎

平成 22(2010)年 3 月

目 次

I. 班員構成	1
II. 統括研究報告	3
III. 分担研究報告	
1. 網膜静脈分枝閉塞の黄斑浮腫に対するベバシズマブ療法後のリバウンド	11
安田俊介、近藤峰生、照井隆行、上野真治、加地 秀、伊藤逸毅 寺崎浩子(名古屋大)	
2. Bevacizumab 併用光線力学的療法前後の黄斑部網膜機能、形態と脈絡膜循環の関係 ...	13
石川浩平、小澤信介、伊藤逸毅、近藤峰生、寺崎浩子(名古屋大)	
3. ポリープ状脈絡膜血管症に対する bevacizumab、triamcinolone acetonide 硝子体注入併用 光線力学療法	16
辻川明孝、大音壮太郎、山城健児、田村 寛、大谷篤史、仲田勇夫 中西秀雄、林 寿子、尾島優美子、吉村長久(京都大)	
4. 加齢黄斑変性に対する bvacizumab 硝子体内投与の治療効果と VEGF 遺伝子多型との 相関	18
仲田勇夫、山城健児、中西秀雄、林 寿子、辻川明孝、大谷篤史 大音壮太郎、田村 寛、吉村長久(京都大)	
5. ポリープ状脈絡膜血管症による黄斑下血腫に対する bevacizumab 硝子体注入を併用した ガス血腫移動療法の中長期成績	21
北橋正康、三田村佳典、大岡恵美、山本修一(千葉大)	
6. 加齢黄斑変性に対する Pegaptanib sodium 硝子体内投与後6か月の治療成績	24
北川貴子、藤田京子、湯澤美都子(日本大・駿河台)	
7. 光線力学的療法が関与するポリープ状脈絡膜血管症の治療成績	27

大久保明子、有村 昇、精松徳子、大塚寛樹、園田祥三、坂本泰二
(鹿児島大)

8. ポリープ状脈絡膜血管症に対する reduced fluence PDT の一年成績 29
山下彩奈、白神千恵子、白潟ゆかり、白神史雄(香川大)
9. 中心性漿液性脈絡網膜症に対する半量光線力学的療法における黄斑形態と機能の短期経過 32
植谷留佳、石川浩平、朴 昌華、伊藤逸毅、近藤峰生、寺崎浩子
(名古屋大)
10. 近視性脈絡膜新生血管の前房水中の血管内皮増殖因子の濃度 35
澤田 修、三宅太一郎、柿木雅志、澤田智子、川村 肇、大路正人
(滋賀医大)
11. 加齢黄斑変性およびポリープ状脈絡膜血管症における硝子体網膜癒着の頻度および治療前病巣径との関連 39
野村陽子、入山 彩、小畑 亮、柳 靖雄、玉置泰裕、新家 眞(東京大)
12. 加齢黄斑変性による硝子体出血に対しての硝子体手術:硝子体黄斑牽引の関与の可能性について 42
坂本泰二¹⁾、Sheu Shwu-Jiuan²⁾、有村 昇¹⁾、鮫島誠二¹⁾、志村雅彦³⁾
上村昭典⁴⁾、久保田敏昭⁵⁾
(¹⁾鹿児島大、²⁾台湾高雄榮民総医院、³⁾NTT 東北病院、⁴⁾鹿児島市立病院、⁵⁾産業医大)
13. 加齢黄斑変性およびドルーゼンにおける高感度CRP値の検討 45
安田美穂、荒川 聡、朝隈朋子、大島裕司、吉田綾子、狩野久美子
石橋達朗(九州大)
14. 一般住民における病的近視および近視性黄斑変性の有病率:久山町研究 48
朝隈朋子¹⁾、安田美穂¹⁾、荒川 聡¹⁾、野田佳宏¹⁾、清原 裕²⁾、大野京子³⁾
石橋達朗¹⁾(¹⁾九州大、²⁾九州大環境医学、³⁾東京医歯大)

15.	網膜色素変性の診断において蛍光眼底撮影は必須か？	51
	山本修一、萩原 章、平松彩子、小片一葉、菅原岳史(千葉大)	
16.	網膜色素変性における脈絡膜厚の評価	54
	木枕弘樹 ¹⁾ 、大石明生 ¹⁾ 、平見恭彦 ¹⁾²⁾ 、高橋政代 ¹⁾³⁾ 、栗本康夫 ¹⁾²⁾ (¹⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院、 ²⁾ 先端医療センター病院、 ³⁾ 理化学研究所)	
17.	網膜色素変性のスペクトラルドメイン光干渉断層計画像における網膜内の顆粒状所見	56
	平見恭彦 ¹⁾²⁾³⁾ 、畑 匡侑 ¹⁾ 、高橋政代 ²⁾³⁾ 、栗本康夫 ¹⁾²⁾ (¹⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院、 ²⁾ 先端医療センター病院、 ³⁾ 理化学研究所)	
18.	補償光学適用走査型レーザー検眼鏡による中心性漿液性網脈絡膜症の視細胞構造	59
	大音壮太郎、板谷正紀、尾島優美子、田村 寛、山城健児、大谷篤史 辻川明孝、吉村長久(京都大)	
19.	サル iPS 細胞の作製と網膜色素上皮細胞への分化誘導	62
	鎌尾浩行 ¹⁾²⁾ 、岡本理志 ²⁾ 、平見恭彦 ²⁾³⁾ 、桐生純一 ¹⁾ 、高橋政代 ²⁾³⁾ (¹⁾ 川崎医大、 ²⁾ 理化学研究所、 ³⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院)	
20.	マウス変性網膜への視細胞移植の条件検討	66
	高橋政代、万代道子、本間耕平、山田千佳子(理化学研究所)	
21.	網膜色素上皮細胞に対する肥満細胞放出因子の作用	69
	海老原伸行、戸倉智子、宮崎 愛、松田 彰、村上 晶(順天大)	
22.	網膜血管新生における ABC トランスポーターの発現	71
	楠原仙太郎、田上瑞記、本田 茂、塚原康友、根木 昭(神戸大)	
23.	グリコサミノグリカンによる病的網膜血管新生の抑制	74
	西口康二、加地 秀、片岡恵子、寺崎浩子(名古屋大)	
24.	Sema3E-PlexinD1 シグナルの眼内操作による網膜血管網の再生	77
	植村明嘉 ¹⁾ 、西川伸一 ²⁾ 、根木 昭 ¹⁾ (¹⁾ 神戸大、 ²⁾ 理化学研究所)	

25.	生理的および病的血管新生における骨髄由来細胞の役割	81
	片岡恵子、西口康二、加地 秀、寺崎浩子(名古屋大)	
26.	ロドプシン P347Lトランスジェニックウサギの網膜電図所見	84
	近藤峰生、坂井隆夫、上野真治、子安俊行、米今敬一、寺崎浩子(名古屋大)	
27.	加齢黄斑変性の日常生活困難	87
	藤田京子、湯澤美都子(日本大・駿河台)	
28.	網膜色素変性に合併した黄斑浮腫に対する塩酸ドルゾラミド点眼の効果	90
	池田康博、宮崎勝徳、吉田倫子、納富昭司、向野利一郎、村上祐介、石橋達朗 (九州大)	
29.	網膜色素変性における白内障手術によるコントラスト視力の変化	92
	萩原 章、小片一葉、大町和美、菅原岳史、山本修一(千葉大)	
30.	網膜色素変性における傍黄斑部網膜感度の検討	95
	清水大輔、菅原岳史、萩原 章、平松彩子、山本修一(千葉大)	
31.	遺伝性網膜脈絡膜変性疾患の遺伝子診断の現状と問題点	98
	村上 晶、藤巻拓郎、濱畑徹也、宮崎 愛、藤木慶子、和田裕子(順天大)	
32.	遺伝性視神経萎縮の遺伝子解析	101
	藤巻拓郎、濱畑徹也、藤木慶子、宮崎 愛、Arief S. Kartasasmit、 岩田文乃、河野博之、村上 晶(順天大)	
33.	日本人の加齢黄斑変性における APOE 遺伝子多型の関与の検討	103
	中西秀雄 ¹⁾ 、山城健児 ¹⁾ 、林 寿子 ¹⁾ 、仲田勇夫 ¹⁾ 、大谷篤史 ¹⁾ 、辻川明孝 ¹⁾ 田村 寛 ¹⁾ 、大音壮太郎 ¹⁾ 、齋藤昌晃 ²⁾ 、飯田知弘 ²⁾ 、大石明生 ³⁾ 、栗本康夫 ³⁾ 吉村長久 ¹⁾ (¹⁾ 京都大、 ²⁾ 福島県医大、 ³⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院)	
34.	加齢黄斑変性の病型と CFH 遺伝子および ARMS2 遺伝子の多型との相関	105

林 寿子¹⁾、山城健児¹⁾、中西秀雄¹⁾、仲田勇夫¹⁾、辻川明孝¹⁾、大谷篤史¹⁾
大音壮太郎¹⁾、田村 寛¹⁾、齋藤昌晃²⁾、飯田知弘²⁾、吉村長久¹⁾
(¹⁾京都大、²⁾福島県医大)

35. 光干渉断層計による脈絡膜厚マップの作成108
田邊裕貴、伊藤逸毅、寺崎浩子(名古屋大)
36. 「身体障害者の視力判定の問題点」解決のためのパイロットスタディー—加齢黄斑変性の視力と日常生活の困難さ—112
湯澤美都子¹⁾、石橋達朗²⁾、本田孔士²⁾、久保田伸枝⁴⁾;
日本学術会議 視覚障害者との共生小委員会
(¹⁾日本大・駿河台、²⁾九州大、³⁾大阪赤十字病院、⁴⁾帝京大)
37. 本邦加齢黄斑変性の効用測定値115
柳 靖雄¹⁾、玉置泰裕¹⁾、新家 眞¹⁾、福田 敬²⁾、橋本英樹³⁾
(¹⁾東京大、²⁾東京大保健医療経済学、³⁾東京大臨床疫学経済学)
38. アクアポリン 1 と 4 の発現変化は、自然発症糖尿病トリイ(SDT)ラット網膜における神経変性と同調する119
中村 誠、福田昌秀、中西頼子、根木 昭(神戸大)
39. ラット緑内障モデルにおけるアンジオテンシン II タイプ I 受容体拮抗薬の神経保護効果 ...121
廣岡一行、楊 宏偉、福田恒輝、白神史雄(香川大)
40. 高濃度グルコース誘導神経細胞死における神経保護因子の救済効果の検討123
忍足俊幸、芳田奈津代、山本修一(千葉大)
41. Cre recombinase を網膜色素上皮細胞特異的に発現するマウス系統の樹立126
井上達也¹⁾、上田高志¹⁾、柳 靖雄¹⁾、玉置泰裕¹⁾、新家 眞¹⁾、古川貴久²⁾
(¹⁾東京大、²⁾大阪バイオサイエンス研究所)
42. 脳回転状脈絡網膜萎縮症の網膜色素上皮細胞におけるアルギナーゼ II の役割130
大中誠之¹⁾²⁾、芦高恵美子²⁾、金子志帆¹⁾、安藤 彰¹⁾、伊藤誠二²⁾、高橋寛二¹⁾

(¹関西医大、²関西医大医化学)

43. 網膜色素上皮細胞における血管内皮増殖因子発現増加への小胞体ストレスの関与133
加地 秀、松井朝子、藤井康生、寺崎浩子(名古屋大)
44. Transwell™を用いた極性ヒト網膜色素上皮細胞の培養の確立およびその利用について...137
園田祥三¹⁾²⁾、加瀬 論²⁾、坂本泰二¹⁾(¹鹿児島大、²Doheny 眼研究所)
45. 小胞体ストレス負荷時の網膜色素上皮細胞における tight junction の変化140
吉川匡宣¹⁾、緒方奈保子¹⁾、伊豆田洋志²⁾、嶋澤雅光²⁾、原 英彰²⁾
高橋寛二¹⁾(¹関西医大、²岐阜薬大)
46. アドレノメジュリンの脈絡膜新生血管に対する影響142
湯田健太郎¹⁾、高橋秀徳¹⁾、上田高志¹⁾、井上達也¹⁾、柳 靖雄¹⁾、玉置泰裕¹⁾
新家 眞¹⁾、永井良三²⁾(¹東京大、²東京大循環器内科)
47. アルドース還元酵素阻害剤 Fidarestat による脈絡膜新生血管抑制144
野崎実穂¹⁾、中島淳志²⁾、守本亘孝²⁾、加藤憲明²⁾、小椋祐一郎¹⁾
(¹名古屋市大、²三和化学研究所)
48. 網膜への small interfering RNA プラスミド導入による ICAM-1 の抑制147
平野佳男、櫻井英二、松原明久、小椋祐一郎(名古屋市大)
49. 脈絡膜新生血管に対するポリプレックスミセルを用いた遺伝子治療の有効性の検討150
藤原 悠、入山 彩¹⁾、柳 靖雄¹⁾、玉置泰裕¹⁾、新家 眞¹⁾、西山伸宏²⁾、片岡一則²⁾
大庭 誠³⁾、石井武彦⁴⁾
(¹東京大、²東京大マテリアル工学、³東京大血管再生医療講座、
⁴東京大バイオエンジニアリング)
50. 狭義滲出型加齢黄斑変性に対する ranibizumab 硝子体注射の治療成績153
永井由巳、有澤章子、正健一郎、尾辻 剛、久保木香織、津村晶子
西川真生、長央由里子、高橋寛二(関西医大)

51.	加齢黄斑変性に対する Ranibizumab 硝子体内投与の効果	157
	松本容子、湯澤美都子(日本大・駿河台)	
52.	ポリープ状脈絡膜血管症に対する ranibizumab 硝子体注射の治療成績	159
	尾辻 剛、永井由巳、有澤章子、正健一郎、久保木香織、津村晶子 西川真生、長央由里子、高橋寛二(関西医大)	
53.	ポリープ状脈絡膜血管症に対するラニビズマブ硝子体内投与3か月の効果	162
	森隆三郎、湯澤美都子、赤座英里子、春山美穂、李 才源(日本大・駿河台)	
54.	加齢黄斑変性に対する Ranibizumab 硝子体内投与後早期の中心網膜厚の変化	166
	白神千恵子、藤原篤之、山下彩奈、白潟ゆかり、小林 守、白神史雄(香川大)	
55.	網膜血管腫状増殖に対するラニビズマブと低照射エネルギー光線力学的療法の併用	169
	白潟ゆかり、白神千恵子、山下彩奈、藤原篤之、白神史雄(香川大)	
IV.	関連業績一覧	173

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	小椋祐一郎	名古屋市立大学医学部眼科	教 授
研究分担者	新家 眞	東京大学医学部眼科	教 授
	石橋 達朗	九州大学医学部眼科	教 授
	坂本 泰二	鹿児島大学医学部眼科	教 授
	白神 史雄	香川大学医学部眼科	教 授
	高橋 寛二	関西医科大学眼科	教 授
	高橋 政代	理化学研究所発生・再生科学総合研究センター	チームリーダー
	寺崎 浩子	名古屋大学医学部眼科	教 授
	根木 昭	神戸大学医学部眼科	教 授
	村上 晶	順天堂大学医学部眼科	教 授
	山本 修一	千葉大学医学部眼科	教 授
	湯澤美都子	日本大学医学部眼科	教 授
	吉村 長久	京都大学医学部眼科	教 授
研究協力者	大路 正人	滋賀医科大学眼科	教 授
	福原 俊一	京都大学医学部医療疫学	教 授
事 務 局	安川 力	名古屋市立大学医学部眼科 〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地 TEL 052-853-8251 FAX 052-841-9490	准 教 授
	和田 牧子	E-mail:retina@med.nagoya-cu.ac.jp	秘 書
経理事務 担当者	星野 俊則	名古屋市立大学医学部事務室 TEL 052-853-8078 FAX 052-842-0863 E-mail:hoshino-toshinori@sec.nagoya-cu.ac.jp	

II. 統括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）

総括研究報告書

主任研究者 小椋祐一郎

名古屋市立大学大学院医学研究科視覚科学 教授

【研究要旨】

本研究は、難治性・進行性で視力予後不良な疾患である加齢黄斑変性、網膜色素変性症などの網膜脈絡膜萎縮をきたす疾患群と視神経萎縮をきたす疾患群を対象としてその実態調査、病態解明、治療法開発を目的とする。これらの疾患は本邦での主要な失明原因であり、研究成果は失明予防に直結し、国民医療・保健に与える影響が極めて大きい。

加齢黄斑変性は高齢者の失明の主要原因であり、有効な治療法の開発は高齢者の失明防止の観点から社会的意義も非常に大きい。現在、光線力学的療法(PDT)と抗血管内皮増殖因子(VEGF)療法が主要な治療法であるが、併用療法なども含めて治療指針の確立が必要である。本研究により、正常脈絡膜循環への影響を抑えるために低照射エネルギーPDTの有用性や抗VEGF療法併用の網膜保護効果が示された。また、PDTと抗VEGF療法とステロイド投与の併用療法の有用性がサブタイプ別に評価され、難治性の特殊型である網膜血管腫状増殖にも有効である可能性が確認された。また遺伝子解析により、APOE遺伝子多型の関与が示唆された。

網膜色素変性症は網膜変性疾患であり、現在の特定疾患申請時に必須とされる蛍光眼底造影検査の必要性につき検討した。今後、この点も含めて当研究班で改訂を行う予定である。光干渉断層計の進歩に伴い脈絡膜厚を測定できるようになった。網膜色素変性症患者においては黄斑部の脈絡膜の菲薄化を認めた。サルやヒトのES細胞およびiPS細胞を使って網膜色素上皮や視細胞への分化誘導に成功した。今後、網膜下への移植実験を行っていく。遺伝子治療や神経保護治療の可能性についても検討した。遺伝子導入に関しては長期発現型のサル由来レンチウイルスベクターによる遺伝子導入に関する研究が動物実験において長期安全性が示され臨床応用に向けて開発が進んでいる。

視神経萎縮は緑内障を始めいろいろな病態で発症し、不可逆性の障害を残す。本研究では神経保護治療による視神経萎縮の進行阻止、並びに幹細胞による網膜再生治療と

人工視覚による失われた視機能の回復を目的とする。網膜再生治療や人工視覚による視機能回復は失明患者にとっては大きな福音である。本研究により、幹細胞により視細胞や網膜色素上皮細胞への分化誘導や一定条件下での動物網膜への移植細胞の生着が可能となった。人工視覚については、埋植電極の長期の耐久性、組織への安全性が示され今後も臨床応用に向けて開発を進める。

【分担研究者】

新家 眞（東京大学・眼科・教授）	石橋達朗（九州大学・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）
高橋寛二（関西医科大学・眼科・教授）	高橋政代（理化学研究所・眼科・チームリーダー）
寺崎浩子（名古屋大学・眼科・教授）	根木 昭（神戸大学・眼科・教授）
村上 晶（順天大学・眼科・教授）	山本修一（千葉大学・眼科・教授）
湯沢美都子（日本大学・眼科・教授）	吉村長久（京都大学・眼科・教授）

A. 研究目的

1. 福岡県久山町における疫学調査により、視力障害の原因疾患として重要な病的近視及び近視性脈絡膜新生血管の有病率等を明らかにする。

2. 網膜色素変性の特定疾患申請時には、フルオレセイン蛍光眼底造影が必須とされているが、造影剤に対するアレルギーの問題があり、今回、その必要性和代替の検査法について再評価することを目的とした。

また、現行の視覚障害認定基準は平成7年に交付、平成16年に一部改正されたものの、加齢黄斑変性患者の急増など現状に適応できない種々の問題がある。このような身体障害者の視力判定の問題点

を解決するために加齢黄斑変性の視力と日常生活の困難さについて検討した。

3. 生化学的手法および動物実験等により加齢黄斑変性や遺伝性網脈絡膜変性疾患の病態や網膜生理機能を探索する。

4. 滲出型加齢黄斑変性の治療法として抗血管内皮増殖因子（VEGF）、光線力学的療法（PDT）や低照射エネルギーPDTの単独および併用した場合の治療効果や正常網脈絡膜組織への影響を病型別に検討した。

5. 臨床応用に向けた遺伝子導入療法について検討した。

6. 既に障害された視機能を回復させる神経再生医療として、幹細胞移植に関する研究と人工視覚に関する研究を行う。

B. 研究方法

1. 福岡県久山町在住の40歳以上の一般住民を対象に疫学調査を行った。病的近視については、「 $-8D$ を超える近視または眼軸長 26.5 mm 以上」と定義して解析を行った。

2. 網膜色素変性の診断におけるフルオレセイン蛍光眼底造影の必要性と代替の検査法について、文献的考察と実際の症例における検討を行った。

加齢黄斑変性患者の視力と日常生活の困難さの関係を調査するため、両眼の遠見視力、近見視力、最大読書速度、臨界文字サイズを測定し、また、DLTV (the daily living task dependent on vision) の聞き取り調査を行った。

3. 網膜色素上皮細胞の培養における脱分化の問題を解消するための手段として Transwell™ を用いた培養の意義を調査した。

高オルニチン血症が脳回転状脈絡網膜萎縮症を誘発する原因として、オルニチンアミノ基転移酵素阻害薬を用いて培養網膜色素上皮細胞への影響を調べた。

網膜色素上皮への小胞体ストレスの影響を調査した。

網膜色素変性の病態解明に役立つものと考えられるロドプシン P347L トランスジェニックラビットの網膜電図所見を検討した。

アドレノメジュリン (ADM) ヘテロ欠損マウスと野生型マウスを使って、レーザー誘発脈絡膜新生血管を作製して、比較検

討した。

4. 滲出型加齢黄斑変性に対して、bevacizumab 1.25 mg 硝子体内投与1週間後に PDT を施行した。術前後の視力、黄斑部網膜厚、黄斑部局所網膜電図、蛍光眼底造影所見について検討した。

ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) に対して、ranibizumab 0.5 mg 硝子体内投与単独の治療経過を評価した。また、PDT 単独使用例の術後視力の推移について検討した。

PCV に対して、照射エネルギーを半減させた低照射エネルギーPDT を施行して、治療成績と合併症をまとめた。

網膜血管腫状増殖 (RAP) に対して、ranibizumab 0.5 mg 硝子体内投与後7から10日で低照射エネルギーPDT を施行して、治療成績と合併症をまとめた。

5. PEG-C6-PAsp (DET) ブロック共重合体を設計し、蛍光色素発現プラスミドまたは血管新生阻害効果のある sflt-1 発現プラスミドを内包するミセル型ベクターを用い、マウスレーザーCNV モデルに対する遺伝子導入効率と抑制効果を検討した。

6. 細胞移植治療を目的とし、ES 細胞や iPS 細胞から網膜色素上皮細胞や網膜細胞への分化を誘導する方法や、これらの細胞を移植する方法や移植の有効性などについて検討した。

(倫理面への配慮) 臨床研究においては参加者のプライバシー保護のため、個人を識別する生命、生月日、現住所など個人特定につながる情報が一切マスクされるように配慮した。

遺伝子解析・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のに行った。

動物実験時には Association for Research in Vision and Ophthalmology に定めた動物実験のためのガイドラインを厳守し、苦痛の解消など動物愛護上の配慮を十分に行った。

C. 研究結果

1. 福岡県久山町における疫学調査により、病的近視の有病率は40歳以上の成人の5.4%であり、両眼性のものが2.7%、近視性黄斑変性（脈絡膜新生血管やその瘢痕形成を認めるもの）は0.3%であることが判明した。
2. 網膜色素変性の特定疾患の診断基準では、「蛍光眼底造影所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光」が判定に必須とされているが、蛍光色素へのアレルギーで検査が不可能な場合は除外が認められている。

蛍光眼底造影検査で得られる所見は、眼底検査、視野検査、網膜電図検査等でも診断できる。また、最近普及してきた眼底自発蛍光検査や光干渉断層計（OCT）では網膜色素上皮の萎縮や代謝異常、嚢胞様黄斑浮腫の診断により有用で非侵襲的であった。

加齢黄斑変性患者の良い方の遠見矯正視力とDLTV総スコアのSpearman相関係数は0.76で、視力が良いほど総スコアの平均点は良く、視力0.4でスコア69.3と不良であり、読み書きが困難になるためと考えられた。一方、視力0.6ではスコア89.5でそれ以上の視力と大きな差はなかった。

3. 胎生眼球（18-20週）から網膜色素上皮を分離し、初代培養後、24ウェル培養皿内に挿入したTranswell™上に10万個の細胞を播種して免疫染色によりマーカーの発現を調べた。

脳回転状脈絡網膜萎縮症は、細胞内オルニチン濃度、NO、アルギナーゼIIの発現上昇を認めた。

網膜色素上皮下に認める加齢性沈着物であるドルーゼン内に認めるアミロイドβを培養網膜色素上皮細胞に負荷により小胞体ストレスマーカーやVEGF発現亢進を認めた。また、小胞体ストレスを薬物で誘導することによって上皮のバリア機能に重要な細胞間のtight junctionへの影響を認めた。

ロドプシン P347L トランスジェニックラビットのERGは全ての成分が週齢とともに

に減弱した。b波よりもa波の方がより障害され、Opsは保たれていた。

ADMヘテロ欠損マウスではレーザー誘発脈絡膜新生血管の活動性が野生型より有為が高いことが示された。マクロファージの浸潤も上昇していた。一方、ADMは血管内皮細胞の管腔構造形成に直接作用せず、網膜色素上皮細胞からのCCL2の発現を抑制していた。

4. Bevacizumabの硝子体内投与は脈絡膜新生血管の治療に有効であるが、血中に移行することが示唆され、抗VEGF作用に関連した虚血性心疾患や脳血管障害などの全身への副作用に注意を要するものと考えられた。

PCVに対するranibizumab硝子体内投与後3ヶ月の時点では治療前視力良好群(視力0.6-1.0)では全例視力維持、不良群(視力0.1-0.5)では改善20%、不変70%、悪化10%であった。ポリープ状病巣の完全消失は22%で得られ、術前フィブリンを伴っているもの、大きな出血を伴うもので消失しやすいことが示唆された。一方、PCVにPDTを施行した症例の視力経過を追うと、1年後に改善した症例ではその後も悪化に転ずる症例は少なかった。

PCVに対する低照射エネルギーPDT後、平均視力の推移は12月後まで有為に改善していた。視力改善が54%、不変が41%、悪化5%であった。治療後出血は18%の症例で認めたがほとんどが軽度であった。平均治療回数が1.3回で1

回のみが72%であった。

RAP(stage II 8眼、stage III 1眼)に対するranibizumab併用低照射エネルギーPDT後3ヶ月の時点で、視力改善が4眼、不変5眼、悪化0眼であった。網膜流出入血管は8眼(89%)で閉塞していた。

5. 蛍光色素発現プラスミド内包ミセルをレーザーCNV誘導マウスの静脈内投与7日目に脈絡膜伸展標本においてCNV領域に蛍光発現を認めた。また、sflt-1発現ミセルを導入した群ではCNVの有為な抑制を認めた。

6. サルiPS細胞は、オスのカニクイザルの腹部の皮膚を培養し、OCT3/4、Sox2、Klf4、c-Myc遺伝子を導入したレトロウイルスを感染させ作製した。iPS細胞から網膜色素上皮細胞を誘導するため、WntおよびNodalシグナルの阻害薬の存在下で浮遊細胞塊を形成させるとRx/Pax6陽性細胞が出現し、さらに培養を続けることにより網膜色素上皮細胞へ誘導した。これらの細胞を単離、接着培養を行って、免疫染色によりマーカーの発現を確認した。

D. 考察

1. 福岡県久山町における疫学調査により、40歳以上の日本人における病的近視及び近視性黄斑変性の患者数を産出すると、我が国における病的近視の者は361万人であり、そのうち近視性脈絡膜新生血管や黄斑変性を伴うものは20万

人にのぼると推定された。

2. 網膜色素変性の診断に必須とされるフルオレセイン蛍光眼底造影検査による合併症は悪心、嘔吐を初め、重篤なアナフィラキシーショックなどの出現頻度は0.002～0.03%と報告されている。より非侵襲的で実用的な眼底自発蛍光や OCT を代替検査として採用すべきと考えられた。身体障害者等級を決めるための視力は良い方の眼の遠見矯正視力で判定し、等級の上限視力は現行の0.6でなく0.3か0.4に設定するのが妥当かと考えられた。

3. Transwell™ 上で培養した網膜色素上皮は良く分化して上皮として特徴的な細胞形態と極性を示し、網膜色素上皮の生理機能を評価する上で有用な培養システムであることが示唆された。

脳回転状脈絡網膜萎縮症は、細胞内オルニチン濃度の上昇だけでなく NO によって細胞傷害が起こっているものと考えられた。また、ミトコンドリアでアルギニンを基質としてオルニチンを産生するアルギナーゼ II の発現上昇を認めるが、細胞内アルギニン濃度を低下させ、NO 産生を抑制して、細胞保護的に働くことが示唆された。

加齢性黄斑変性の病態に、アミロイドβ や小胞体ストレスの関与が示唆された。

ロドプシン P347L トランスジェニックラビットの ERG は進行性の視細胞変性に伴う網膜内層機能の二次的变化として興味深い所見を呈しており網膜色素変性モデルとしての有用性が示された。

ADM は網膜色素上皮細胞からの CCL2 の発現を抑制し、マクロファージ遊走を抑制することで脈絡膜新生血管抑制作用を発揮することが示唆された。

4. 加齢黄斑変性に対する治療法として、PDT に続き、最近注目されている抗 VEGF 療法であるが、これらを病型により使い分け、または併用することで治療効果を高めることができた。抗 VEGF 薬併用が網膜や脈絡膜循環への PDT の悪影響を軽減できる可能性が示唆された。また、視力予後に関しては併用療法より ranibizumab 硝子体内投与単独の方が優れている可能性が示唆された。

PCV には PDT が有効であることは認識されているが、フィブリンや出血を伴ったものでは ranibizumab 硝子体内投与のみでも有効である可能性が示され、視力良好例での選択肢となりうるものと考えられた。PCV 治療後1年の時点で視力改善している症例はその後良好な経過を示すことがわかった。

低照射エネルギーPDTによっても十分治療効果が得られ、脈絡膜循環への悪影響や合併症も少なく、視力良好症例にも適応できると考えられた。抗 VEGF 薬との併用が難治性の病型である RAP にも有効である可能性が示唆された。今後、症例ごとにテーラーメイドの適切な治療法の選択ができることが理想でそのために病態の理解と治療効果の評価をフィードバックしていく必要があるものと考えられた。

5. 遺伝子導入のための新規全身投与型

PEG-C6-PAsp (DET) ミセルはマウス CNV に対し、高い遺伝子導入効果と CNV 抑制効果を認めた。今後、副作用等について評価が必要である。

6. 再生医療や人工視覚の研究は既に視機能を失った患者にとって大きな福音となる可能性を秘めている。幹細胞から網膜視細胞や網膜色素上皮細胞、グリア細胞などへの分化誘導が可能となり、今後、生体における移植細胞の生着の効率が改善すれば臨床応用への道が開くものと考えられる。

人工視覚に関して、埋植した電極が生体に長期間寛容であることがわかり、今後、電気刺激の評価など進めていく必要がある。

E. 結論

加齢黄斑変性は最近の視覚障害の原因疾患の第4位に位置しており、今後も生活の欧米化なども影響して増加傾向にある疾患である。PDT に続き抗 VEGF 療法が導入され、治療の道が開けてきたが、視力改善率は3割～4割程度で、依然として発症すると治療効果に限界があるのが現状である。今後、併用療法も含め、最善の治療法の評価が必要であり、また新治療法や予防法開発のための病態解明が重要である。また、現状の視覚障害認定基準が加齢黄斑変性を想定したものでなく、再評価の必要性が示唆された。網膜色素変性や視神経萎縮においては、原因遺伝子の解析により今後、遺伝子導

入療法の可能となるかもしれない。遺伝子導入に関する研究も重要で臨床応用に向けた研究が進行中である。また、萎縮した網膜や視神経の再生医療や人工視覚に関する研究は、患者がその臨床応用を待望しているものであり、今後も進展を目指す必要がある。

網膜色素変性の特定疾患認定の必須項目である蛍光眼底造影の必要性につき議論を進める必要がある。

多方面からの研究により、これら難治性疾患に対して、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しい治療概念や治療法が、着実に臨床の現場へ還元されつつあるとの確信が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「IV関連業績一覧」に記載

2. 学会発表

各分担研究報告に記載

H. 知的所有権の出願・登録状況

各分担研究報告に記載

I. 参考文献

各分担研究報告に記載

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告