

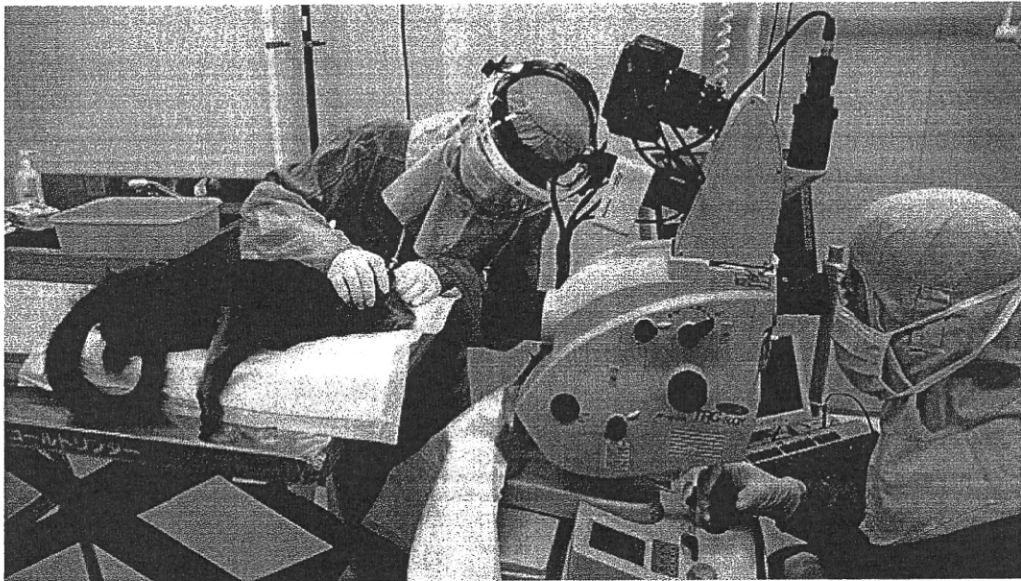


Fig. 1 Fundus photography of affected monkey at TPRC

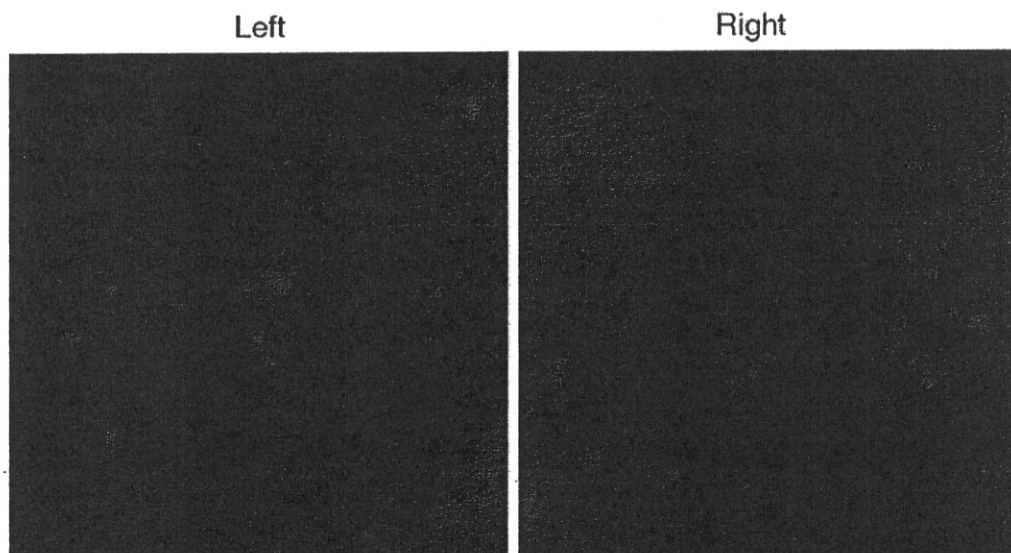


Fig. 2 Fundus photograph of affected monkey showing accumulation of drusen in macula of both eyes

which develop drusen after 15 years of birth. Drusen components of these sporadically found affected monkeys were compared with human and TPRC monkeys by immunohistochemistry and proteomic analysis using ion spray mass spectrometer. Significant finding was that drusen contained protein molecules that mediate inflammatory and immune processes. These include immunoglobulins, components of complement pathway, and modulators for complement activation (e.g., vitronectin, clusterin, membrane cofactor protein, and complement receptor-1), molecules involved in the acute-phase response to inflammation (e.g., amyloid P component,

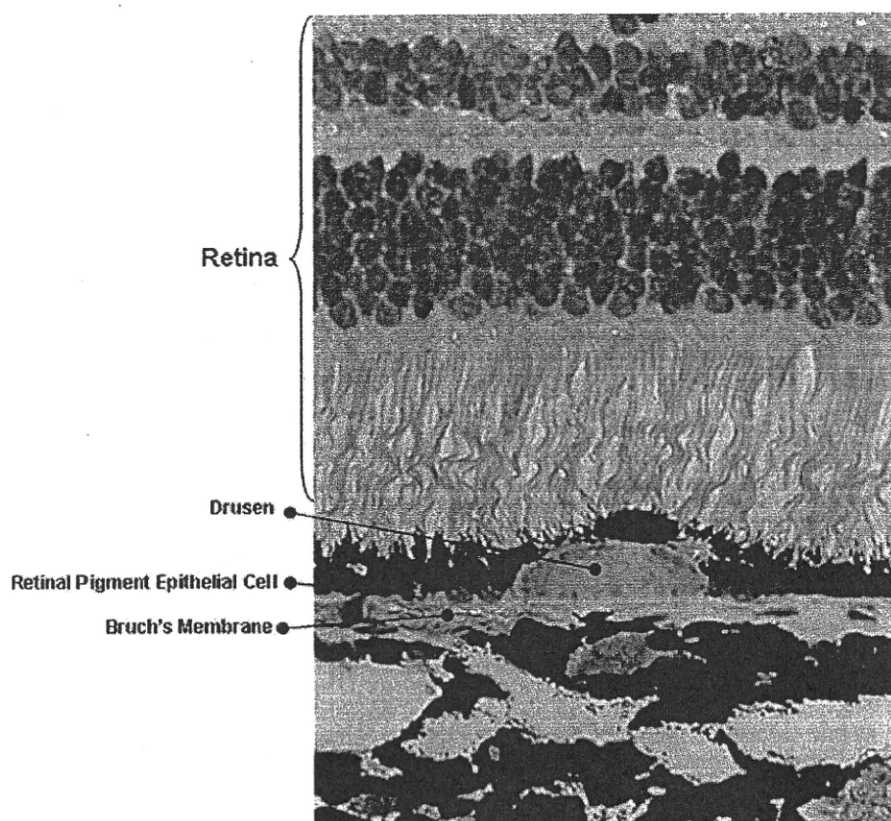


Fig. 3 Retinal histological section of affected monkey showing the accumulation of drusen

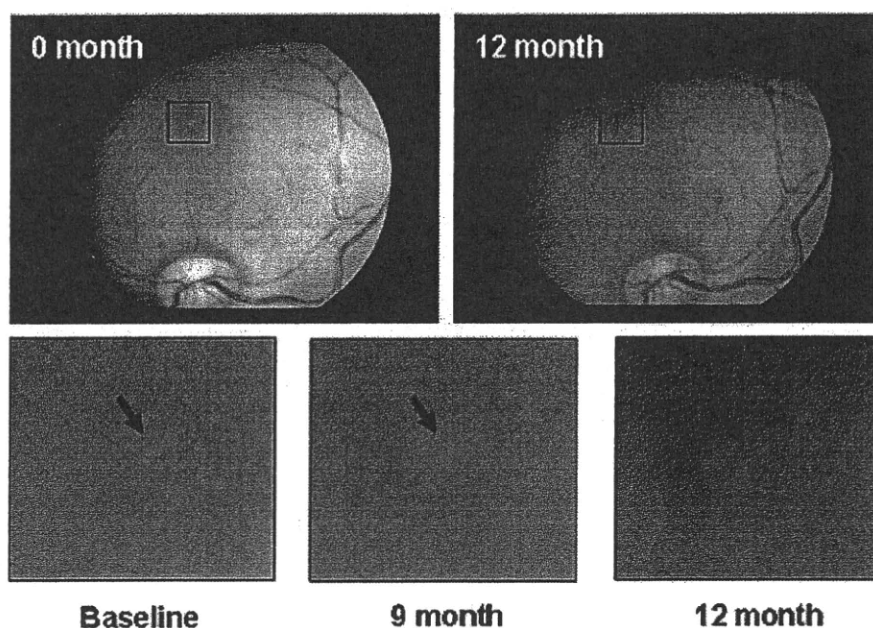
α 1-antitrypsin, and apolipoprotein E), major histocompatibility complex class II antigens, and HLA-DR antigens (Umeda et al. 2005a, b). Cellular components have also been identified in drusen, including RPE debris, lipofuscin, and melanin, as well as processes of choroidal dendritic cells, which contribute to the inflammatory response. The presence of immunoreactive proteins and oxidative modified proteins implicate both oxidation and immune functions in the pathogenesis of affected monkeys.

4 Suppression and Reversal of Drusen Formation by Compstatin

To test the effect of long term suppression of complement activation in the retina, an cyclic analogue (Ac-I[CV(1MeW)QDWGAHRC]T-NH₂) of the small cyclic synthetic peptide compstatin (Katragadda et al. 2006) was intravitreally injected into eight affected monkeys at different dose and intervals. Four affected monkeys were injected at 1 mg dose at 1 month interval while other four affected monkeys at 50 μ g dose at 1 week interval. Both 1 mg or 50 μ g dose were dissolved in 100 μ l of saline solution, filtrated and intravitreally injected using 30G needle.

Due to the unique molecular characteristic of compstatin, immediately after injection, compstatin precipitate and form gel-like structure in the vitreous. This gel will gradually dissolve and disappear after 6 months. Four monkeys injected with 1 mg for 3 months developed significant opacity to the point where fundus observation was impossible. These monkeys were halted for further injection. On the other

a Affected Monkey 1 (♀ 16 years old)



b Affected Monkey 2 (♂ 4 years old)

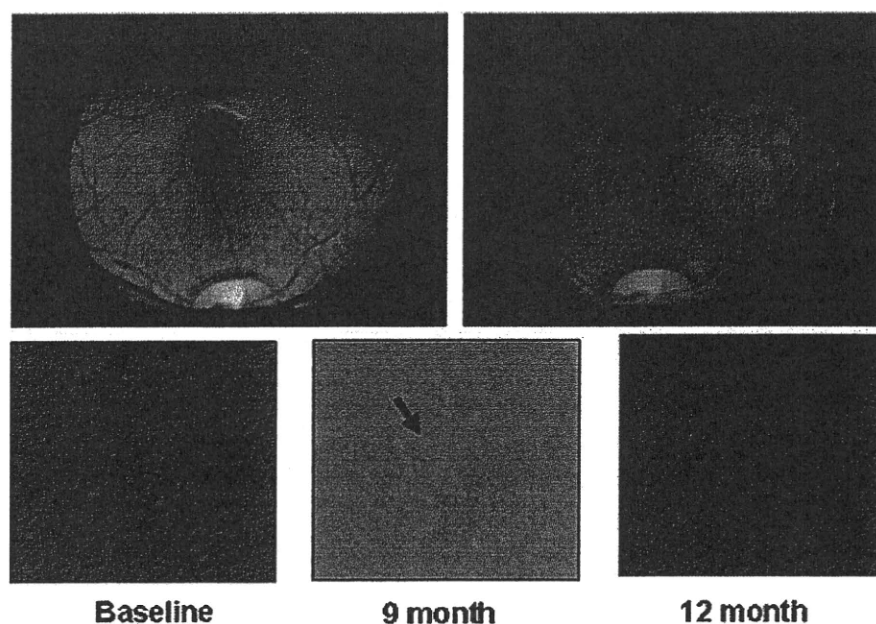


Fig. 4 Suppression and reversal of drusen formation after 9 months of intravitreal injection of 50 μ l compstatin at 1 week interval

hand, vitreous of four monkeys with 50 μ g dose were clear within 2 days. After 6 months of injection, we noticed diffusion of drusen in the macula and by 9 months partial disappearance of drusen was observed in all four monkeys (Fig. 4). This preliminary experiment has shown reversal of drusen formation by suppression of complement activation. To explain this reversal phenomenon, which has not been observed in untreated affected monkeys, will require further experiments including identification of disease causing gene and pathway leading to complement activation. The information should benefit for development of improved drug and therapy for future AMD prevention.

All experimental procedures for this primate study were approved by the Animal Welfare and Animal Care Committee of the TRPC and the Experimental Animal Committee of the National Tokyo Medical Center. The facilities are accredited by the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC International). Monkeys were routinely examined for physical and ophthalmic conditions by veterinarians and by ophthalmologists, respectively.

Acknowledgements This work was supported by the research grants from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (TI) and NIH grants GM-62134, and AI-068730 (JDL). The authors thank Cedric Francois and Paul Olson of Potentia Pharmaceuticals Inc., for providing us the GM grade compstatin.

References

- Ambati J, Anand A, Fernandez S, Sakurai E, Lynn BC, Kuziel WA, Rollins BJ, Ambati BK (2003) An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. *Nat Med* 9:1390–1397
- Dewan A, Liu M, Hartman S, Zhang SS, Liu DT, Zhao C, Tam PO, Chan WM, Lam DS, Snyder M, Barnstable C, Pang CP, Hoh J (2006) HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 314:989–992
- Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA (2005) Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 308:421–424
- El-Mofty A, Gouras P, Eisner G, Balazs EA (1978) Macular degeneration in rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Exp Eye Res* 27:499–502
- 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 (2006) Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 38:458–462
- Goto A, Akahori M, Okamoto H, Minami M, Terauchi N, Haruhata Y, Obazawa M, Noda T, Honda M, Mizota A, Tanaka M, Hayashi T, Tanito M, Ogata N, Iwata T (2009) Genetic analysis of typical wet-type age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese population. *J Biochem Dis Inform* 2(4):164–175
- Gotoh N, Yamada R, Hiratani H, Renault V, Kuroiwa S, Monet M, Toyoda S, Chida S, Mandai M, Otani A, Yoshimura N, Matsuda F (2006) No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration in Japanese. *Hum Genet* 120:139–143
- 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 (2005) A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:7227–7232
- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Noureddine M, Gilbert JR, Schnetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA (2005) Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 308:419–421
- Iyengar SK, Song D, Klein BE, Klein R, Schick JH, Humphrey J, Millard C, Liptak R, Russo K, Jun G, Lee KE, Fijal B, Elston RC (2004) Dissection of genomewide-scan data in extended families reveals a major locus and oligogenic susceptibility for age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 74:20–39
- Katragadda M, Magotti P, Sfyroera G, Lambris JD (2006) Hydrophobic effect and hydrogen bonds account for the improved activity of a complement inhibitor, compstatin. *J Med Chem* 49:4616–4622
- 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 (2005) Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 308:385–389
- Majewski J, Schultz DW, Weleber RG, Schain MB, Edwards AO, Matise TC, Acott TS, Ott J, Klein ML (2003) Age-related macular degeneration – a genome scan in extended families. *Am J Hum Genet* 73:540–550
- Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS (2000) 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* 14:835–846
- Nicolas MG, Fujiki K, Murayama K, Suzuki MT, Mineki R, Hayakawa M, Yoshikawa Y, Cho F, Kanai A (1996a) 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* 62:211–219
- Nicolas MG, Fujiki K, Murayama K, Suzuki MT, Shindo N, Hotta Y, Iwata F, Fujimura T, Yoshikawa Y, Cho F, Kanai A (1996b) 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* 62:399–408
- 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 (2006) Complement factor H polymorphisms in Japanese population with age-related macular degeneration. *Mol Vis* 12:156–158
- Russell SR, Mullins RF, Schneider BL, Hageman GS (2000) Location, substructure, and composition of basal laminar drusen compared with drusen associated with aging and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 129:205–214
- Schick JH, Iyengar SK, Klein BE, Klein R, Reading K, Liptak R, Millard C, Lee KE, Tomany SC, Moore EL, Fijal BA, Elston RC (2003) A whole-genome screen of a quantitative trait of age-related maculopathy in sibships from the Beaver Dam Eye Study. *Am J Hum Genet* 72:1412–1424
- Stafford TJ, Anness SH, Fine BS (1984) Spontaneous degenerative maculopathy in the monkey. *Ophthalmology* 91:513–521
- Suzuki MT, Terao K, Yoshikawa Y (2003) Familial early onset macular degeneration in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Primates* 44:291–294
- Umeda S, Ayyagari R, Allikmets R, Suzuki MT, Karoukis AJ, Ambasadhan R, Zernant J, Okamoto H, Ono F, Terao K, Mizota A, Yoshikawa Y, Tanaka Y, Iwata T (2005a) Early-onset macular degeneration with drusen in a cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) pedigree: exclusion of 13 candidate genes and loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:683–691
- Umeda S, Suzuki MT, Okamoto H, Ono F, Mizota A, Terao K, Yoshikawa Y, Tanaka Y, Iwata T (2005b) 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* 19:1683–1685

- Yang Z, Camp NJ, Sun H, Tong Z, Gibbs D, Cameron DJ, Chen H, Zhao Y, Pearson E, Li X, Chien J, Dewan A, Harmon J, Bernstein PS, Shridhar V, Zabriskie NA, Hoh J, Howes K, Zhang K (2006) A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 314:992–993
- Yates JRW, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Hayward C, Morgan J, Wright AF, Ambrecht AM, Dhillon B, Deary IJ, Redmond E, Bird AC, Moore AT (2007) Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 357:553–561
- Yoshida T, Wan AD, Zhang H, Sakamoto R, Okamoto H, Minami M, Obazawa M, Mizota A, Tanaka M, Saito Y, Takagi I, Hoh J, Iwata T (2007) HTRA1 promoter polymorphism predisposes Japanese to AMD. *Mol Vis* 13:545–548

7-6 眼科と補体

岩田 岳

独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター分子細胞生物学研究部 部長

はじめに

ヒトは情報の約8割を視覚情報に依存しており、生涯を通じて視機能を維持することは生活の質(QOL)を維持することに直結する重要な課題である。眼は外界に直接開かれていることから、感染や傷害からこの器官を守る必要があり、自然免疫系の重要な一角である補体が重要な役割を果たしている。眼は免疫特権部位 (immune privileged site) と呼ばれる臓器に分類され、通常の免疫炎症反応が起こると透明性を維持できなくなるため、炎症反応を最小限に抑え、眼の透明性と微細構造を保護する特性を備えている¹⁾。

補体は角膜や硝子体の炎症に関与し、さらに最近の研究から、加齢黄斑変性や緑内障などの有病率の高い眼科疾患の発症にも関与することが明らかにされてきた。特に補体の遺伝子多型が加齢黄斑変性の発症リスクを高めることが統計学的に証明され、眼球内の補体を抑制するための薬が複数の製薬会社で研究されている。本章では眼における補体の関与について、特に加齢黄斑変性を中心に、最近の知見を紹介する。

1. 眼の基本的構造と機能

眼球はほぼ球形であり、前方の角膜から後極の強膜までの距離は新生児で約17mm、成人では約24mmである。角膜、前房、虹彩などから構成される前眼部、水晶体、硝子体などの中間透光体、そして網膜、脈絡膜、視神経乳頭から構成される後眼部に分けられる(図1)。光は透明な角膜で屈折し、虹彩によって光量が調整されながら眼の中に取り込まれる。毛様体の筋肉によって水晶体の厚みが変わることによって光はさらに屈折

変化を起こして、無色・透明なゲル状の硝子体を通過し、網膜に結像する。網膜のほぼ中央に位置する黄斑の中心には視細胞が集中する中心窩が存在し、この高密度な視細胞の存在によって、一部の霊長類や鳥類には高い解像度の中心視力が確保された。視細胞で受容した光刺激は電気信号に変換されて、視神経、視交叉、視索を経て、後頭葉の視覚中枢に伝達され、映像として認知される。視神経は直径約3mmの神経の束であり、眼球を出ると有髄神経線維となって周囲からのノイズを遮断している。角膜から網膜までを保護する最外層の強膜は太さの不均一な膠原線維を中心とした細胞外基質で構成されている。

2. 眼における補体の存在

ヒトの主要な情報源である視覚情報を生涯にわたって受け取るために、眼は外界からの様々な危険に対して保護機能が用意されている。角膜から網膜までを光が通過するためには、規則的な分子・細胞の配列を乱すような炎症反応は大きな障害となる。眼の保護だけでなく、免疫特権部位としての機能を維持するためにも補体は重要な役割を担っている。これまでの研究報告によると、正常な眼球においてもiC3bやMACの存在が確認されており、補体は持続的に機能しているが、その活性は膜結合型補体制御因子によって厳密に制御されている²⁾。角膜、房水、涙液、そして網膜では古典経路と副経路と、これを制御するためのC1阻害因子(C1-INH)、DAF、MCP、CD59、I因子、H因子などの存在が確認されている³⁾。iC3bとそのレセプターは免疫特権部位を維持するために直接関与している⁴⁾。また、これらの補

体制御因子に対する抗体を投与すると重篤な炎症反応が生じることが報告されている。

3. 角膜疾患と補体

角膜は眼瞼や結膜とともに直接外界に露出しており、様々な微生物による感染や抗原によるアレルギーなどが発生する。角膜は無血管の透明な組織で、表裏はともに滑らかな非球面を構成しており、中央部の厚さは約0.5mmである。角膜の屈折率は1.37とほぼ水と等しく、光は角膜で強く屈折して眼球内に入る。角膜の表面は油層と水層からなる涙液層に覆われており、角膜上皮細胞を保護している。角膜は上皮、Bowman膜、実質、Descemet膜、内皮の5層に分かれている。上皮は5、6層の上皮細胞から構成されており、基底部の細胞は一定の間隔で分裂し、上方へ移動して、最終的には表層から脱落する。

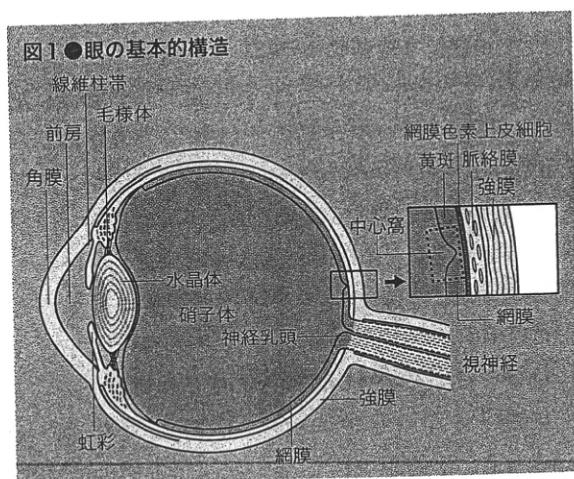
角膜では、古典経路と副経路の補体因子(C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、プロペルジン、B因子)が確認されている。ヒトドナーの角膜にリポ多糖(LPS)、リビトールテイコイン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなどを少量垂らし、アナフィラトキシン(C3a、C4a、C5a)の濃度を測定した実験によると、いずれの場合もアナフィラトキシンが検出されたが、いずれについてもMACは観察されなかった。コブラ毒因子(cobra venom factor)によってC3因子を阻害されたマウスの角

膜に緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)を感染させた実験では、炎症反応は観察されていない。さらに、遺伝子改変によってC5因子遺伝子が欠損したマウスにおいても炎症反応は観察されていない。炎症反応の行き過ぎから角膜を保護するために、MCP、DAF、Crry、CD59などの膜結合型補制御蛋白質が高発現しているが、感染するバクテリアによってはホスホリパーゼなどの酵素を産生し、角膜表面からDAFやCD59が脱落する危険性がある。角膜における可能性のある炎症抑制薬として、アナフィラトキシンをターゲットにした抑制薬が有効と考えられている。

4. ぶどう膜炎と補体

ぶどう膜は虹彩、毛様体、脈絡膜から構成されており(図1)、これらの組織はメラニン色素と血管が非常に豊富で、その色調がぶどうに似ていることからぶどう膜と総称されている。ぶどう膜炎は炎症の発生部位により、4つの病型(前部、中間部、後部、汎ぶどう膜炎)に分類されている。ぶどう膜炎は発生部位における炎症から白内障、緑内障、嚢胞様黄斑浮腫などへと周辺へ病気が進行する場合もある。日本人のぶどう膜炎の原因としては、ベーチェット病(Behçet disease)が約10~20%、サルコイドーシスが約10~20%、フォクト・小柳・原田病(Vogt-Koyanagi-Harada disease)が約5~10%、そして原因不明が約40~50%を占める。

この疾患と補体との関連についてはまだ十分な研究がなされていないが、ぶどう膜炎患者の房水中のC3bやC4bが検出されている。ぶどう膜炎の根本的な原因はまだ明らかにされていないが、モデル動物を用いた研究によって自己免疫疾患であることが明らかにされている。実験的に作製された自己免疫性ぶどう膜炎(experimental autoimmune anterior uveitis: EAAU)のモデル動物においてもC3bの上昇が観察されている。この動物モデルはウシのメラニンに結合した抗原を完全フロイトアジュバントを用いてマウスや



ラットの大腿部皮下に注射し、12～14日後に虹彩、毛様体の炎症から始まり、16～19日後には網膜の炎症を誘発する方法である。C3bとCR3との相互作用が発症機序に深く関係していると考えられており、抗CR3抗体を静注することによってモデル動物の発症を予防できることが報告されている。補体の活性化は複数のサイトカイン、ケモカイン、接着分子の発現を上昇させ、同時にIFN- γ 、IL-10、IP-10、ICAM-1、LECAM-1などが減少することから、ぶどう膜炎の発症には補体制御蛋白質一群の関与が考えられる。

5. 糖尿病網膜症と補体

糖尿病網膜症は糖尿病の3大合併症の1つで、中途失明原因1位の眼科疾患である。糖尿病を主要原因として、網膜毛細血管の増殖とこれを構成する周辺細胞の脱落および内皮細胞の浸透性の増加によって、未熟な血管から血液が漏れてくることにより、広範囲の視神経障害が発生する。この疾患においても補体の関与が報告されている。MACやC3dの免疫染色は陽性であるが、古典経路やレクチン経路に関係するC1qやC4の免疫染色は確認されていないことから、副経路の関与が示唆されている。しかしながら、糖尿病患者の硝子体中にB因子、C3、C4b、C9などが検出されていることから、発症晩期においては古典経路の活性化も発生していることになる。

6. 視神経シナプスの構築と緑内障における補体

緑内障は、視細胞が光から変換した電気信号を脳に伝える視神経が障害され、高眼圧あるいは正常眼圧において、視神経乳頭の陥凹、視神経の委縮、特徴的な視野狭窄を来す疾患として定義されている。眼圧を十分に下げることによって進行を防止あるいは遅延させることができることが多いが、根源的な治療法ではなく、その発症原因の解明が急務である。近年行われた日本緑内障学会と岐阜県多治見市による疫学調査(多治見スタ

ディー)によると、40歳以上における有病率は5%で、70歳以上の高齢者になると15%に上昇すると報告されている。また角膜と虹彩の間(隅角)が開放状態の開放隅角緑内障患者において、その9割が正常眼圧であったと報告されている。初期には自覚症状がほとんど現れないので、潜在的な患者数は多いと予測されている。

緑内障の障害は神経節細胞の萎縮が主原因であるが、近年の研究によって視神経シナプスの形成から緑内障による視神経の消失においても補体が関係していることが明らかになってきた。神経節細胞はその発生過程で網膜から視覚情報を処理する外側膝状体(lateral geniculate nucleus: LGN)へ投射し、シナプスを形成するが、生後数週間は必要なシナプスを選択的に残して残りは消失する。C1qあるいはC3の欠損マウスではこの選択が阻害され、精巧に機能する視神経が形成されないことが明らかにされた⁵⁾。また、緑内障のマウスモデルを用いて外側膝状体の切片を観察するとC1qの発現が抑制されていることが報告されている。

7. 加齢黄斑変性と補体

加齢黄斑変性は中心視野が障害される加齢性の眼科疾患で、厚生労働省によって難治性疾患に指定されている。米国では失明率が最も高い疾患であり、わが国でも生活の欧米化や急速な高齢化、そして診断法の確立によって患者数は増加している。黄斑の中心に位置する中心窩には色を感じる錐体細胞が高い密度で存在し、これによってヒトは高い解像度の中心視力を得ている。中心窩では大量の視覚情報が通過・処理されており、この生理機能を維持するために、血管の豊富な脈絡膜と神経網膜との間で盛んに酸素、栄養素、老廃物の交換が行われている。網膜と脈絡膜の境界には網膜色素上皮細胞が存在し、分子輸送に加えて視細胞の貪食作用や各種因子の分泌機能などを併せもって網膜の恒常性を維持している。この細胞層が老化によって機能低下すると、細胞内で十分に

分解・処理できず、これが細胞外へ放出されて、ドルーゼンとして網膜色素上皮細胞とブルッフ膜の間に蓄積する(図2)。

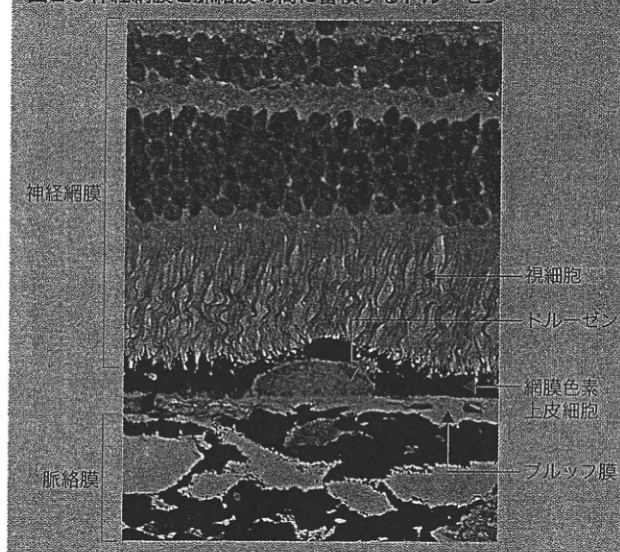
ドルーゼンの蓄積が黄斑を中心に広範囲に及ぶと、これに接する網膜色素上皮細胞は徐々に萎縮し、黄斑部の視細胞も障害されて萎縮型加齢黄斑変性となる。これは脈絡膜から視細胞に向かって黄斑部で血管新生が起る滲出型加齢黄斑変性と区別される。萎縮型は白人での頻度が高く、滲出型は日本人に多いことが知られている。ドルーゼンの生成メカニズムはまだ十分に解明されていないが、遺伝子多型、視細胞を保護する不飽和脂質(DHA)の光酸化分子に対する自己抗体、アミロイド β の蓄積によるマクロファージの誘導、ウイルス感染による炎症など複数の原因が考えられている。この結果、ドルーゼンや網膜色素上皮細胞に補体の活性化が確認されており、患者の網膜切片の免疫染色によって補体関連分子の陽性反応が観察されている。萎縮型の患者の一部は滲出型へ移行することが知られているが、その詳細なメカニズムは不明のままである。加齢黄斑変性のリスク因子として、遺伝子、加齢に加えて、喫煙、肥満、青色光などが知られている。

加齢黄斑変性と補体との関連が注目されたのは、患者の網膜切片において、ドルーゼンや網膜色素上皮細胞に補体の活性因子や抑制因子が免疫染色によって確認されてからである⁶⁾。さらに、その数年後にはアメリカ人の患者を対象に行われた全ゲノム相関解析(genome wide association study: GWAS)によって、H因子(CFH)、B因子(CFB)、C2、C3などの遺伝子多型(single nucleotide polymorphism: SNP)が発症と相関することが明らかにされた⁷⁾。この中でも、特にH因子のY402H(rs1061170)の遺伝子多型は白人やヨーロッパ系インド人において多くの患者について相関したのに対して、日本人や中国人ではY402Hの相関は観察されず、I62V(rs800292)が一

部の患者で相関する程度であった⁸⁾。今後のアジア人におけるH因子の遺伝子多型が注目される。Y402HはH因子の反復配列(short consensus repeats: SCRs)の7番目にあり、C3b、C反応性蛋白(C-reactive protein)、グリコサミノグリカンとの結合部位に位置し、副経路の制御に影響すると考えられる。H因子のノックアウトマウス(*cfh*^{-/-})では視細胞の障害、網膜におけるC3の蓄積、ブルッフ膜の菲薄化が観察されている。

以上の事実から、補体の活性化を抑制することによって加齢黄斑変性を治療することが考えられ、多くの補体抑制薬が臨床試験でその薬効が評価されている。黄斑は一部の霊長類と鳥類にしか存在しないために、厳密には一般的な実験動物(マウス、ラット、モルモット)では黄斑に関する実験はできない。筆者らは独立行政法人医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターとの共同研究によって、若年で患者と同成分のドルーゼンを生成する遺伝性の黄斑変性カニクイザルを解析している。この疾患サルにおいて、ヒトと同様にドルーゼンや網膜色素上皮細胞において補体の活性化が観察されている⁹⁾。筆者らは補体を抑制することによってドルーゼンの生成を抑制あるいは消滅できるか、C3b(Compstatin、John Lambris)

図2 ● 神経網膜と脈絡膜の間に蓄積するドルーゼン

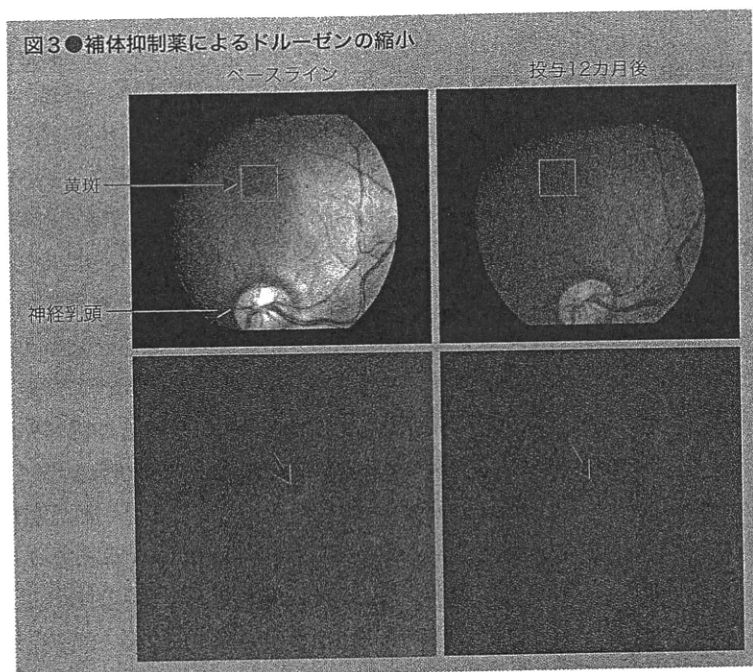


およびC5b (AcPepA、岡田秀親) 抑制薬の効果を研究中である。先行している Compstatin については、実験に用いた4頭全頭について、一部のドルーゼンについて消失していく様子が観察された(図3)。AcPepAについても同様な研究結果が期待されている。

おわりに

補体は眼を感染から守る防御機構であると同時に視神経の構築にもたずさわる重要な役割を果たしている。本項で紹介したように、補体は多くの眼科疾患に関与しており、診断への応用のほか、補体の活性化を制御することによる予防法や治療

法が期待されている。すでに他の疾患用に開発された補体抑制薬が眼科疾患への応用を目的として、数多くの臨床試験が進行中である。しかしながら、眼の特性からこれらのすべての薬が利用できるわけではなく、また患者の負担を軽減するためにも、その投与方法の工夫が必要と考えられる。情報の約8割を担う視機能の維持は生活の質と直結しており、眼における補体の機能をさらに深く研究する必要性を訴えたい。



文 献

- 1) Niederkorn JY. Immune privilege in the anterior chamber of the eye. Crit Rev Immunol 2002; 22(1): 13-46.
- 2) Sohn JH, et al. Chronic low level complement activation with the eye is controlled by intraocular complement regulatory proteins. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41(11): 3492-3502.
- 3) Bora NS, et al. Differential expression of the complement regulatory proteins in the human eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993; 34(13): 3579-3584.
- 4) Sohn JH, et al. Tolerance is dependent on complement C3 fragment IC3b binding to antigen-presenting cells. Nat Med 2003; 9(2): 206-212.
- 5) Stevens B, et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. Cell 2007; 131(6): 1164-1178.
- 6) Mullins RF, et al. 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(7): 835-846.
- 7) Klein RJ, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 2005; 308(5720): 385-389.
- 8) Goto, et al. Genetic analysis of typical wet-type age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese population. J Ocul Biol Dis Infor 2009; 2(4): 164-175.
- 9) Umeda S, et al. 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(12): 1683-1685.
- 10) Chi Z, et al. Suppression of drusen formation by compstatin, a peptide inhibitor of complement C3 activation, on cynomolgus monkey with early-onset macular degeneration. Current Topics on Complement and Eye Disease. Adv Exp Med Biol 2010; 703: 127-135.

視力・色覚を司る黄斑の生理機能と黄斑変性の分子メカニズム

岩田 岳

ヒトは情報の8割を視覚に依存すると考えられており、眼は重要な感覚器官である。眼の中でも特に網膜の中心に位置して視細胞が高い密度で存在する黄斑は視力と色覚を司る重要な部位である。黄斑には周辺網膜に存在する視神経や毛細血管がなく、凹型構造となって視細胞が網膜表面に近づくことにより、感度がより高くなっている。この特殊な構造こそが、逆に組織的な脆弱性を生み、多くの黄斑疾患の病巣となっている。

キーワード ● 網膜, 黄斑, 視細胞, 中心窩, 加齢黄斑変性, オカルト黄斑ジストロフィー

はじめに

角膜、水晶体、そして硝子体を通過した光は網膜に結像するが、光を感じる視細胞は網膜内に均一に存在するわけではなく、黄斑に集中している（図1A）。黄斑の中心には感度は低い色覚を司る錐体細胞（cone）が集中し、そのすぐ周辺には色覚はないが感度の高い桿体細胞（rod）が取り巻く。黄斑疾患には浮腫、剥離、嚢腫、萎縮、変性などのさまざまな障害の形態があり、複数の要因によって発症するが、そのなかでも世界的に有病率の高い難治性疾患（厚生労働省認定）として加齢黄斑変性（age-related macular degeneration）がある。米国では中途失明の原因として第1位であり、日本でも急速な高齢化によって患者数が増加している。加齢黄斑変性は遺伝子、加齢、喫煙、肥満、青色光など複数の要因によって発症することが疫学調査によって明らかにされており、この10年間に発症機序が徐々に明らかになってきた。さらに、黄斑の変性症としては強い近視に起きやすい新生血管黄斑症、若

年層にも起きる突発性脈絡膜新生血管、そして遺伝的要因のみで発症する黄斑ジストロフィー（先天性黄斑変性）がある。本稿ではこれらの黄斑変性症のなかでも多因子疾患の加齢黄斑変性と、黄斑部の錐体機能のみが著しく低下するメンデル遺伝形式の黄斑ジストロフィー（macular dystrophy）の一種であるオカルト黄斑ジストロフィー（occult macular dystrophy：三宅病）の原因遺伝子解明についてご紹介する。

1 黄斑部の組織構造と環境

厚さわずか0.1～0.3 mmの網膜は感覚網膜9層と網膜色素上皮細胞から構成され、感覚網膜には神経細胞の視細胞、双極細胞、水平細胞、アマクリン細胞、神経節細胞に加えて、グリア系細胞と血管系細胞が存在する。検眼鏡的には黄斑は視神経乳頭の中心から4 mm 耳側に位置し、直径1.5～2.0 mmの黄色を呈する円周を指し、この中心の直径約0.35 mm（中心窩）は神経節細胞や内顆粒層が周囲に移動して浅く陥凹し、

Visual function of the macula and molecular mechanism of the macular diseases

Takeshi Iwata: Division of Molecular & Cellular Biology, National Institute of Sensory Organs, National Hospital Organization Tokyo Medical Center [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）分子細胞生物学研究部]

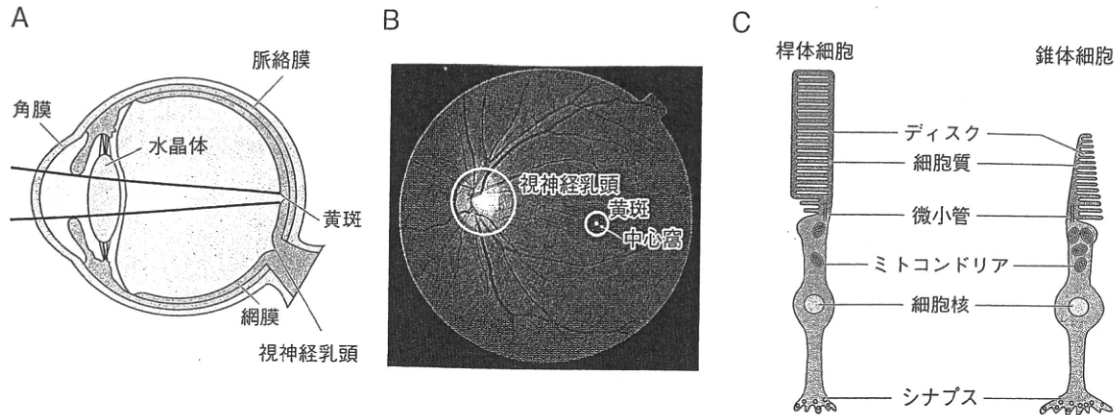


図1 眼球の構造と視細胞

A) 角膜と水晶体を通過した光は黄斑で焦点を結ぶ。B) ヒトの眼底像。C) 視細胞（桿体細胞と錐体細胞）の構造。円盤状のディスク上に桿体細胞ではロドプシン、錐体細胞では赤、緑、青のいずれかのオプシンが存在する。中心窩では主に赤と緑のオプシンを発現する錐体細胞が集中して存在し、少し外れると桿体細胞数が顕著に増加する

無血管な領域であり、錐体細胞のみが網膜の表面に位置する構造になっている（図1 B, C）。黄斑は魚類にはじまり、爬虫類、鳥類へと受け継がれたが、哺乳類の登場時にはいったん消失し、霊長類で再現したことが知られている。霊長類の周辺網膜では神経節細胞－双曲細胞－視細胞のシナプス様式は1：多：多々となっているのに対し、中心小窩（中心窩の中央部分）では1：1：1となっており、ここでは最高の視力が確保されるが、少しでも中心小窩からずれると急激に視力は低下する。錐体細胞は桿体細胞に比べて細胞当たりのエネルギー代謝が約8倍異なり、ミトコンドリアの数も細胞当たりでは20倍も異なることが知られている¹⁾。すなわち黄斑の中心は無血管でありながら活発に代謝・機能を維持しなければならない環境になっており、栄養や酸素の供給が不足すると容易に機能が低下する危険性がある。

2 加齢黄斑変性と全ゲノム相関解析

視細胞では、その生理機能を維持するために血管の豊富な脈絡膜との間で酸素、栄養素、老廃物の交換が盛んに行われている。網膜色素上皮細胞は視細胞と脈絡膜の間を隔てるように位置し、分子輸送や視細胞の貪食作用、そして各種生体因子の分泌機能などによっ

て網膜の恒常性を維持している。網膜色素上皮細胞の老化によってこれらの機能が低下すると細胞内に細胞毒性のあるリボフスチンや基底膜側に黄色のドルーゼン^{※1}が蓄積する。これらの蓄積はやがて網膜色素上皮細胞の萎縮（萎縮型加齢黄斑変性）や黄斑部における血管新生（滲出型加齢黄斑変性）となって、視細胞が障害され、中心視力が著しく低下する。

近年、遺伝子多型（SNP）チップを用いた多因子疾患の全ゲノム相関解析（genome wide association study：GWAS）が盛んに行われているが、加齢黄斑変性はその最初の成功例である。アメリカ人患者を対象にしたマイクロサテライトマーカーによる全ゲノム相関解析において強い相関のあった領域については、SNPチップによって染色体1番に存在する補体H因子の遺伝子多型が疾患と強く相関することが報告された^{2) 3)}。このなかでも特にH因子のY402H（rs1061170）の遺伝子多型は白人、ヨーロッパ系インド人において多くの患者について相関したのに対して、日本人や中国人ではY402Hの相関は観察されず、I62V（rs800292）が一部の患者で相関する程度であった^{4) 5)}。今後の他のアジア人

※1 ドルーゼン

ブルッフ膜^{※3}と網膜色素上皮細胞の間に蓄積する黄色あるいは白色の物質。その構成成分は脂質、補体、アミロイド、クリスタリンなど多岐にわたる

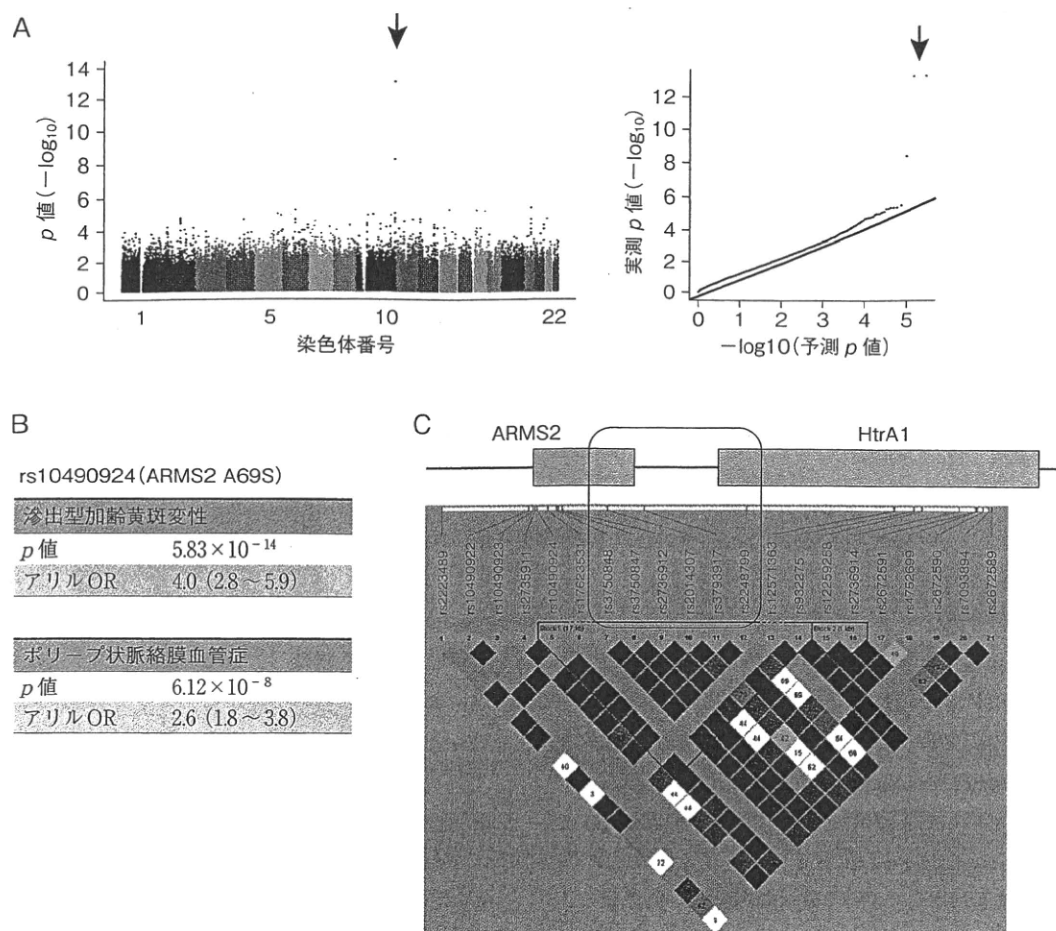


図2 日本人滲出型加齢黄斑変性の全ゲノム相関解析

A) 全ゲノム相関解析によって染色体10番に強い相関が観察された(→)。B) この領域のタグSNP rs10490924の加齢黄斑変性およびポリープ状脈絡膜血管症における p 値とオッズ比(OR)。C) rs10490924と連鎖不平衡(linkage disequilibrium)を共有する領域はARMS2からHtrA1の2遺伝子にまたがり、いずれの遺伝子が疾患に関与するのか研究されている(Aは文献9より転載)

※2 補体副経路

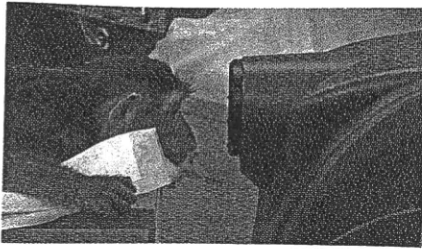
副経路は病原体表面で直接C3の分解が行われることで開始する補体活性経路の1つ。肝臓でつくられたC3は血液中でC3aとC3bに分解される。C3bは病原体の細胞膜に結合し、これにB因子が結合する。さらにこの複合体はD因子によって分解され、BaおよびC3転換酵素Bbとなる。C3bBb複合体はC3をさらにC3aとC3bに分解し、病原体表面のC3bBbは増加する。C3b複合体はC3bBbC3bとなり、これはC5をC5aとC5bに分解し、C5b、C6、C7、C8、C9からなる複合体は細胞膜障害性複合体(membrane attack complex: MAC)を形成し、病原体の細胞膜に穴を開け、浸透圧の変化によって細胞を溶解する。H因子はC3bに結合することで副経路に抑制的に働く。

※3 ブルッフ膜

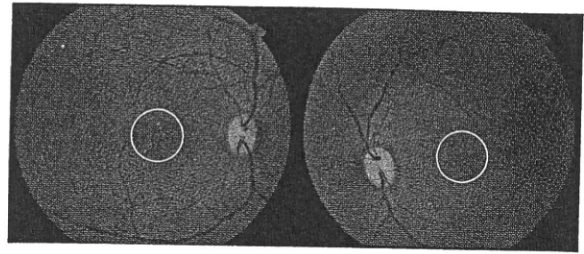
膠原線維を主体とする無細胞性の層構造。網膜色素上皮と脈絡膜が接する。網膜-脈絡膜間の物質交換の通路となっている。

口におけるH因子の遺伝子多型解析が注目されている。Y402HはH因子の反復配列(short consensus repeats: SCRs)の7番目にあり、C3b、C反応性タンパク質(C-reactive protein)、グリコサミノグリカンとの結合部位に位置し、補体副経路^{※2}の制御に影響すると考えられる。H因子のノックアウトマウス(*cfh*^{-/-})は視細胞の障害、網膜におけるC3の蓄積、ブルッフ膜^{※3}の菲薄化が観察されている⁶⁾。さらに、染色体10番ではLOC387715/ARMS2(age-related maculopathy susceptibility 2)とHtrA1(HtrA serine peptidase 1)

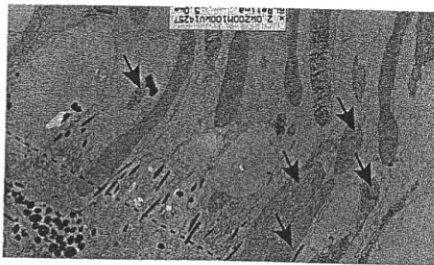
A 全身麻酔下における眼底撮影



B 両眼に観察される黄斑部のドルーゼン



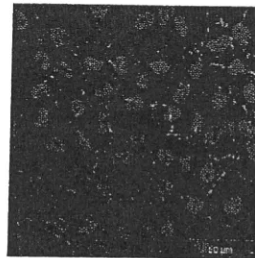
C 未消化視細胞外節



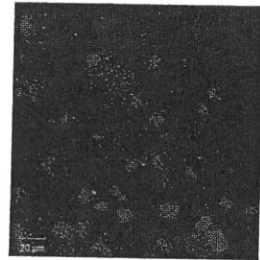
疾患個体

D

網膜色素上皮細胞 ZO-1 染色



正常個体



疾患個体

図3 黄斑変性カニクイザルの病理学的解析

A) 全身麻酔下における眼底撮影 (医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター)。B) 疾患個体の眼底像。黄斑部に黄色のドルーゼンが集中して存在する。C) 疾患サルの網膜と網膜色素上皮細胞との境界 (-----) を撮影した電子顕微鏡写真。網膜色素上皮細胞の貪食作用の機能低下によって未消化の桿体細胞 (→) 外節が観察された。D) 正常個体と疾患個体の網膜色素上皮細胞の細胞接着機能の観察。ZO-1 染色 (緑) によって疾患サルの細胞では接着機能が破綻していることが観察された。青は細胞核 (DAPI 染色)

遺伝子領域における遺伝子多型が強く相関した⁷⁾。われわれは日本人に多くみられる滲出型黄斑変性のみを集め、独自に全ゲノム相関解析を行ったところ、染色体1番のCFH領域は相関せず、染色体10番のLOC387715/ARMS2のみが相関することを明らかにした(図2)⁸⁾⁹⁾。この領域に存在する2つの遺伝子の片方/両方が加齢黄斑変性のリスクを高めるのか、現時点では明らかにされていない。LOC387715/ARMS2遺伝子はマウスには存在せず、ヒトLOC387715/ARMS2を発現するトランスジェニックマウスを作製したところ血管新生に関する抑制効果が観察されている。また、HtrA1のノックアウトマウスでは高齢でも網膜の形態的な異常は観察されていない。加齢黄斑変性は多因子疾患であることから、その再現にはこれらのマウスに環境的なストレスを加える必要があり、現在実験が行われている。

3 黄斑変性霊長類モデルの解析

ドルーゼンの蓄積が黄斑を中心に広範囲に及ぶと、これに接する網膜色素上皮細胞は徐々に萎縮し、黄斑部の視細胞も障害されて萎縮型加齢黄斑変性となる。これは脈絡膜から視細胞に向かって黄斑部で血管新生が起こる滲出型加齢黄斑変性と区別される。萎縮型は白人での頻度が高く、滲出型は日本人に多いことが知られている。ドルーゼンの生成メカニズムはまだ十分に解明されていないが、遺伝子多型、視細胞を保護する不飽和脂質(DHA)の光酸化分子に対する自己抗体¹⁰⁾、アミロイドβの蓄積による補体活性化¹¹⁾、サイトメガロウイルス感染による炎症¹²⁾¹³⁾、ケモカインの亢進や補体の活性化^{14)~16)}など複数の原因が考えられている。このなかでも特に、ドルーゼンや網膜色素上皮細胞に補体の活性化が確認されており、患者の網膜切片の免

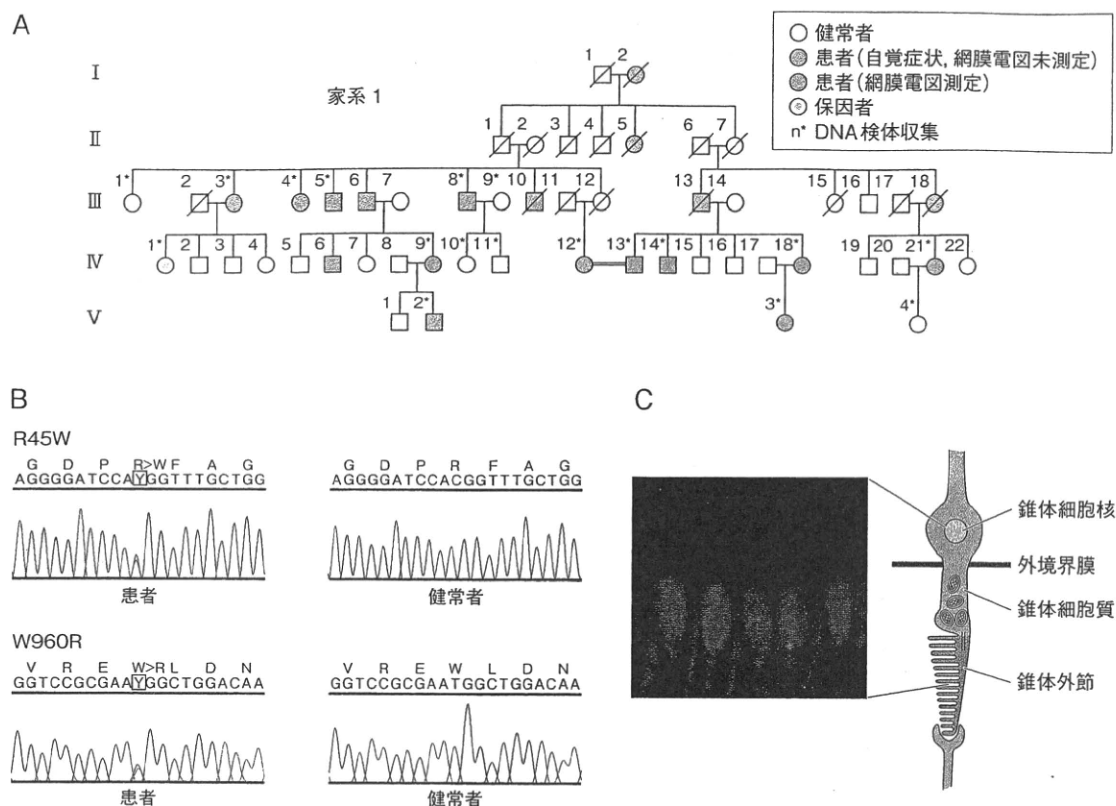


図4 オカルト黄斑ジストロフィーとRP1L1遺伝子

A) オカルト黄斑ジストロフィーの家系。この優性遺伝の家系を用いてSNP HiTLink連鎖解析法を行い、8番染色体短腕に連鎖領域がマッピングされた。B) 患者に観察されたRP1L1 R45WとW960R遺伝子変異。2つの変異はコントロール876人では検出されなかった。C) RP1L1の免疫染色(緑)。RP1L1のN末端に対して作製された抗体を用いて行われた。視細胞の外境界膜から外節にかけて染色された。赤はロドプシンの免疫染色。桿体細胞の外節が染色されている

疫染色によって補体関連分子の陽性反応が観察されている。萎縮型の患者の一部は滲出型へ移行することが知られているが、その詳細なメカニズムは不明のままである。前述のように、加齢黄斑変性リスク因子として、遺伝子、加齢に加えて、喫煙、肥満、青色光などが知られている。

さて、以上の事実から補体の活性化を抑制することによって、加齢黄斑変性を治療することが考えられ、多くの補体抑制薬について臨床試験でその薬効が評価されている。黄斑は一部の霊長類と鳥類にしか存在しないために、厳密には一般的な実験動物(マウス、ラット、モルモット)では黄斑に関する実験はできない。そこでわれわれは独立行政法人医薬基盤研究所霊長類

医科学研究センターとの共同研究によって、若年で患者と同成分のドルーゼンを生成する遺伝性の黄斑変性カニクイザルを解析している(図3)¹⁷⁾。この疾患サルにおいて、ヒトと同様にドルーゼンや網膜色素上皮細胞において補体の活性化が観察されている^{18) 19)}。われわれは補体を抑制することによってドルーゼンの生成を抑制あるいは消滅できるか、C3b抑制薬(Compstatin, John Lambrisによって開発)およびC5b抑制薬(AcPepA, 岡田秀親によって開発)の効果を研究中である。先行しているCompstatinについては実験に用いた4頭全頭について、一部のドルーゼンについて消失していく様子が観察された²⁰⁾。

4 オカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子

オカルト黄斑ジストロフィーは日本人によって発見された数少ない眼疾患の1つであり、黄斑部の錐体細胞のみが障害される病気である^{21) 22)}。われわれは佐渡で発見されたオカルト黄斑ジストロフィーの大家系を調査し(図4 A)、SNPチップを用いた新しい連鎖解析法(SNP HiTLink, 福田陽子と辻 省次によって開発)²³⁾を用いて解析を行った。その結果、染色体8番短腕にLOD Score 3.7以上の高い連鎖が発見された。連鎖不平衡のrs265309からrs263841までの約10 Mbの領域には少なくとも128遺伝子が存在し、このなかから網膜での発現が確認された22の遺伝子が抽出された。さらに、各遺伝子の文献による情報から4つの候補、*MSRA* (methionine sulfoxide reductase A), *GATA4* (GATA binding 4), *PCMI* (pericentriolar material 1), そして*RPIL1* (RP1-like 1) が選択され、これらのダイレクトシーケンスを行った。その結果、*RPIL1*にR45Wの遺伝子変異が発見され、他2つのオカルト黄斑ジストロフィー家系においても同じ変異が発見された。さらに1家系においてW960R変異が発見された(図4 B)²⁴⁾。

*RPIL1*は網膜色素変性の原因遺伝子*RPI*に類似する遺伝子としてクローニングされ、多くの患者がスクリーニングされたが遺伝子変異は発見されなかった^{25) 26)}。*RPIL1*のN末端に対して作製された抗体を用いて免疫染色を行った結果、視細胞の微小管に特異的な染色が観察された(図4 C)。この結果はマウスで行われた同様な染色と類似する結果である²⁷⁾。視細胞の微小管は高度に分化しており、細胞体と外節の間の輸送機能を担うと同時に視細胞を光軸に沿って細胞の傾きを修正する機能がある²⁸⁾。R45WおよびW960Rの遺伝子変異によってこの機能が阻害されると、中心窩の錐体細胞は光軸に対して斜め方向に傾き、感光性は著しく低下する可能性がある。また、錐体細胞はエネルギー消費量が桿体細胞に比べて大きいことから、変異によって微小管の機能が阻害され、細胞輸送が最も盛んな中心窩において、錐体細胞が機能できない状態になっている可能性もある。今後の基礎研究の結果が期待される。

■ おわりに

黄斑変性のなかから多因子疾患の加齢黄斑変性とメンデル遺伝のオカルト黄斑ジストロフィーを対比しながらご紹介した。相関解析によって得られた感受性遺伝子は環境因子や習慣因子などの影響を受けるために、遺伝子だけの研究では答えが得られない可能性がある。われわれは喫煙、肥満、青色光などのストレスによる影響をこれらのトランスジェニック・ノックアウトマウスを使って検証している。またオカルト黄斑ジストロフィーにおける*RPIL1*変異との整合性について、中心窩と周辺部の錐体細胞の構造や光軸に対する傾きの補正について、さらにエネルギー消費量の比較について検討している。加齢黄斑変性とオカルト黄斑ジストロフィーは全く発症機序の異なる疾患であるが、黄斑部の特殊な凹型構造に由来することについては共通している。進化によって、より集光性と感度が高められた結果、逆にストレスに対して脆弱になり、多くの黄斑疾患を伴うようになったと考えられる。黄斑は視覚のなかでも最も重要な部位であり、今後の研究の進展が期待されている。

文献

- 1) Hoang, Q. V. et al. : Vis. Neurosci., 19 : 395-407, 2002
- 2) Klein, R. J. et al. : Science, 308 : 385-389, 2005
- 3) Hageman, G. S. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102 : 7227-7232, 2005
- 4) Okamoto, H. et al. : Mol. Vis., 12 : 156-158, 2006
- 5) Gotoh, N. et al. : Hum. Genet., 120 : 139-143, 2006
- 6) Pickering, M. C. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103 : 9649-9654, 2006
- 7) Dewan, A. et al. : Science, 314 : 989-992, 2006
- 8) Yoshida, T. et al. : Mol. Vis., 13 : 545-548, 2007
- 9) Goto, A. et al. : J. Ocul. Biol. Dis. Infor., 2 : 164-175, 2009
- 10) Hollyfield, J. G. et al. : Nature Med., 14 : 194-198, 2008
- 11) Yoshida, T. et al. : J. Clin. Invest., 115 : 2793-2800, 2005
- 12) Vannas, M. et al. : Eye Ear Nose Throat. Mon., 50 : 189-194, 1971
- 13) Miller, D. M. et al. : Am. J. Ophthalmol., 138 : 323-328, 2004
- 14) Ambati, J. et al. : Nature Med., 9 : 1390-1397, 2003
- 15) Nozaki, M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103 : 2328-2333, 2006
- 16) Takeda, A. et al. : Nature, 460 : 225-230, 2009
- 17) Suzuki, M. T. et al. : Primates, 44 : 291-294, 2003
- 18) Umeda, S. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 46 : 683-691, 2005
- 19) Umeda, S. et al. : FASEB J., 46 : 1683-1685, 2005

- 20) Chi, Z. et al. : Adv. Exp. Med. Biol., 703 : 127-135, 2010
- 21) Miyake, Y. et al. : Am. J. Ophthalm., 108 : 292-299, 1989
- 22) Miyake, Y. et al. : Am. J. Ophthalm., 122 : 644-653, 1996
- 23) Fukuda, Y. et al. : BMC Bioinformatics, 10 : 121, 2009
- 24) Akahori, M. et al. : Am. J. Hum. Genet., 87 : 424-429, 2010
- 25) Conte, I. et al. : Europ. J. Hum. Genet., 11 : 155-162, 2003
- 26) Bowne, S. J. et al. : Mol. Vis., 9 : 129-137, 2003
- 27) Yamashita, T. et al. : J. Neurosci., 29 : 9748-9760, 2009
- 28) Eckmiller, M. S. : Prog. Retin. Eye Res., 23 : 495-522, 2004

参考図書

『An introduction to the biology of vision』(James T. Mollwain/編), Cambridge University Press, 1996
 『The first steps in seeing』(Robert W. Rodieck/著), Sinauer Associates, 1998
 『Animal eyes』(Michael F. Land & Dan-Eric Nilsson/著), Oxford University Press, 2002
 『Visual perception, A clinical orientation 4th Ed.』(Steven H. Schwartz/著), McGraw-Hill Medical, 2010

Profile

著者プロフィール

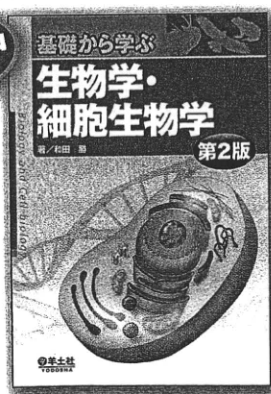
岩田 岳 : 1983年, 名城大学農学部農芸化学科卒業, '88年, 同大学院農学研究科卒業, 農学博士, '88~'89年, 米国国立衛生研究所(NIH)/国立眼研究所(NEI)研究員, '89年, マイアミ大学バスコンバルマー眼研究所研究員, '91年, 米国国立衛生研究所(NIH)/国立眼研究所(NEI)研究員, '99年, 国立病院東京医療センター臨床研究部主任研究員, 2005年, 独立行政法人国立病院機構東京医療センター感覚器センター(NISO)室長, '07年, 独立行政法人国立病院機構東京医療センター感覚器センター(NISO)分子細胞生物学研究部部長, 現在に至る。

Book Information

基礎から学ぶ 生物学・細胞生物学 第2版

著/和田 勝

好評発売中



- ◆ 高校で生物を習っていない学生にも最適な入門書
- ◆ 各章の内容が一目でわかる「概略図」など, イメージしやすい図表が満載
- ◆ 今回の改訂では, 章末問題や最新の話題のコラムを新たに追加

多数の採用実績をもつ好評教科書が改訂!

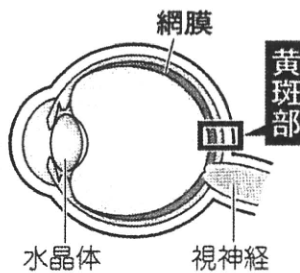
- ◆ 定価(本体3,000円+税)
- ◆ 2色刷り B5判 317頁
- ◆ ISBN978-4-7581-2018-0

発行 羊土社

視力低下を招く 原因遺伝子特定

視力の低下や中心部が見えにくくなる遺伝病「オカルト黄斑ジストロフィー」の原因となる遺伝子を、愛知医科大学の三宅養三理事長らのグループが突き止めた。米科学誌「アメリカン・ジャーナル・オブ・ヒューマン・ジェネティクス」(電子版)に九日、発表した。

愛知医科大グループ



は網膜にある黄斑部に異常が起る。一方、オカルトは黄斑部が一見すると正常に見えるため、視神経疾患や弱視と誤診される例が大半だった。

治療法開発に弾み

オカルトは一九八九年、三宅理事長が名古屋大医学部の助教授時代に発見。黄斑部の異常が観察できないのに病気が発生する奇妙な現象との意味で名付けた。診断が難しく正確な発症数は不明だが、他の遺伝性黄斑変性症よりも多いとみられる。

東京医療センター視覚生理学研究室の角田和繁室長らがオカルト発症者が発見する例は少ないうえ、原因遺伝子の特定まですべてを日本の研究グループが手がけた。史上初めての研究例」と話している。

前年より三十一人増えた。法務省人事課は過去最多の二千七十四人、合格率は二・二割減って過去最低の二五・四割だったと発表した。

合格者は男性千四百八十二人、女性五百九十二人。平均年齢は二九・〇七歳で、最年長は六十六歳、最年少は十四歳だった。

(合格率49%) ②中央 未修者コース(三年) 大百八十九人(43%) は八百三十二人、合格率は二割減の17%だった。

③慶応大百七十九人 (50%) ④京大百三十五人(49%) ⑤早稲田大百三十人(33%)

新司法試験は法科大業者が入る「全国建設大工などの建設関係業者が入る「全国建設」

建設関係

無資格加

大工などの建設関係業者が入る「全国建設」

9. 選ぶ月！ ちやんを花に宛て 必すなを留世は も 森の種に卵の09花06 忌平

選ぶのは、長く見た方

二つの好きな食べ物のうち、どちらか一つを選んでください……。好物を見せられてこんな質問をされると、人は時間をかけて見た方を選ぶ傾向があることを、米カリフォルニア工科大のチームが明らかにした。

学生39人に好きな食べ物を聞いておき、空腹時に好きな食べ物二つの画像を見せて、どちらを食べたいか聞いた。選ぶ時間に制限はない。学生が選んでいる間、視線の行き先を追跡して、どちらをどのくらい見ているかを記録した。その結果、長く眺めていた食べ物を選ぶ傾向が強かった。チームは主観的な価値判断は、それを見ていた長さで高められるとみている。(ネイチャー)

黄斑症の遺伝子解明

網膜の中心にある黄斑の機能が衰え、視力が低下する遺伝性の目の病気「オカルト黄斑ジストロフィー」の原因遺伝子を国立東京医療センターと東京大学の共同研究チームが解明した。発症原因は不明で、国内の患者数も分かっておらず、今後、治療法の研究や病気の実態解明が進むことが期待される。

この病気は、1989年に三宅義三・名古屋大名誉教授(現愛知医大理事長)が発見。弱視や心因性の視力障害と誤診されることもあり、根本的な治療法もなかった。

チームは、病気が遺伝している四つの家系の患者・家族の遺伝子を解析し、原因遺伝子がある領域を特定。128の遺伝

子から「RP11」と呼ばれる遺伝子に変異があることを見つけた。

(ヒューマン・ジェネティクス)

プルトニウム0.8%減

内閣府は日本が国内外の原子力施設で管理しているプルトニウム(核分裂性)の量が2009年末で約31%にのぼるとの報告を9月7日、原子力委員会に出した。原子炉の燃料として使うなどして08年末より0.8%減った。内訳は海外(英仏)が24.1%、国内6.8%。海外で保管しているプルトニウムは加工して国内の原子力発電所で使う。国内の使用済み核燃料に含まれるプルトニウムの量は推定で前年より7%増えて約144%になった。国内外に核不拡散の理解を得るため、04年から毎年公表している。

「アスパラクラ」