

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。

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)

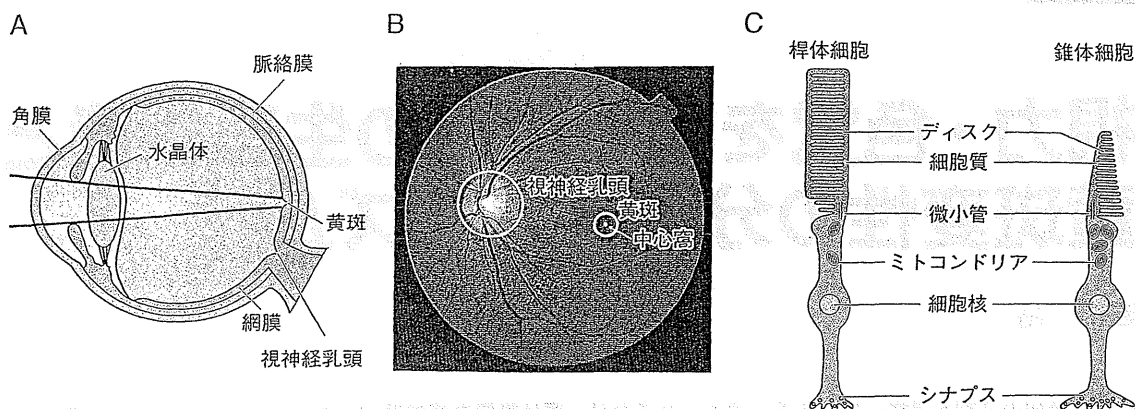


図1 眼球の構造と視細胞

A) 角膜と水晶体を通過した光は黄斑で焦点を結び、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ポ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。

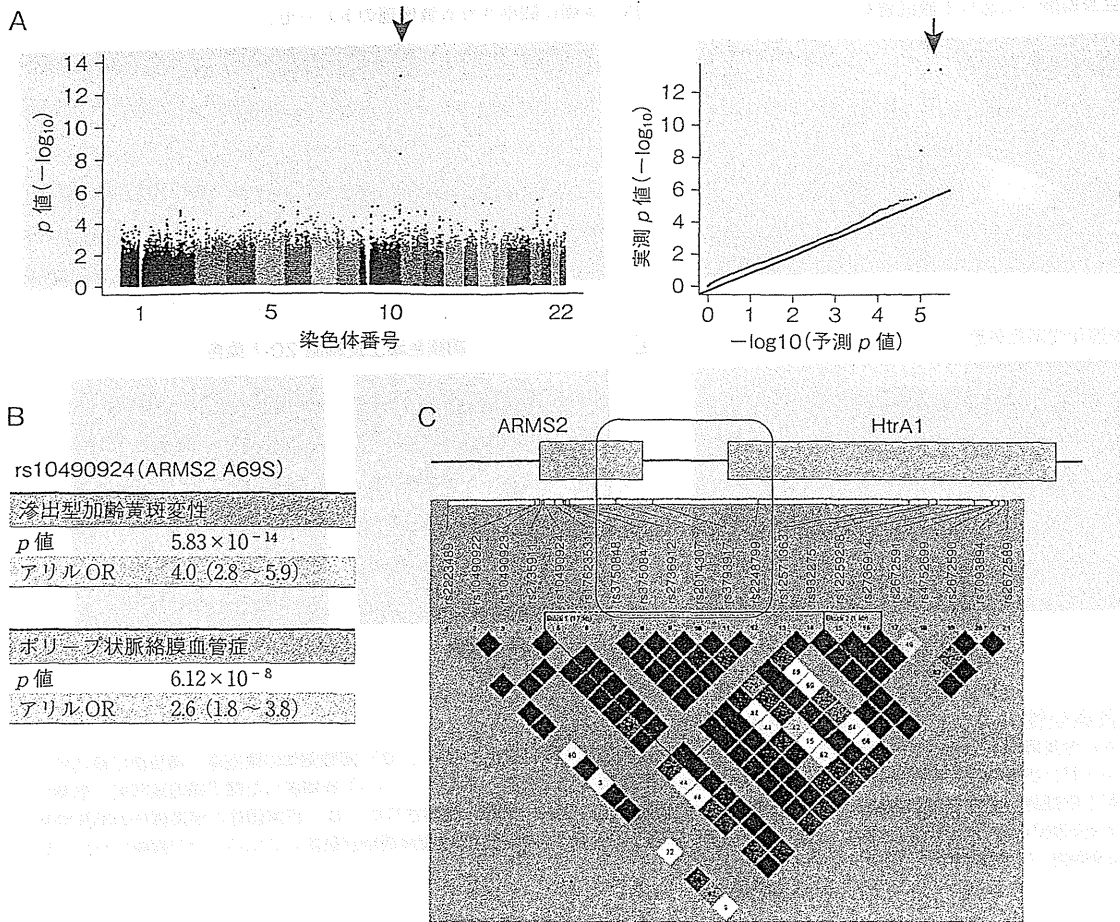


図2 日本人滲出型加齢黄斑変性の全ゲノム相関解析

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

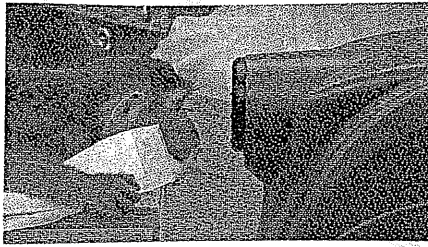
副経路は病原体表面で直接C3の分解が行われることで開始する補体活性経路の1つ。肝臓でつくられたC3は血液中でC3aとC3bに分解される。C3bは病原体の細胞膜に結合し、これにB因子が結合する。さらにこの複合体はD因子によって分解され、BaおよびC3転換酵素Bbとなる。C3bBb複合体はC3をさらにC3aとC3bに分解し、病原体表面のC3bBbは増加する。C3b複合体はC3bBbC3bとなり、これはC5をC5aとC5bに分解し、C5b、C6、C7、C8、C9からなる複合体は細胞膜障害性複合体(membrane attack complex: MAC)を形成し、病原体の細胞膜に穴を開け、浸透圧の変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

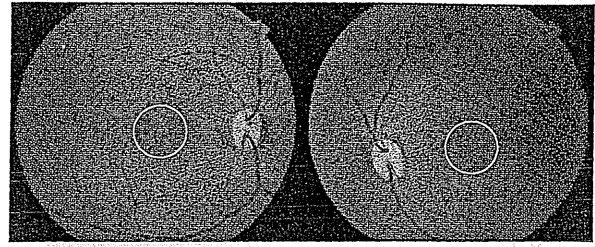
膠原線維を主体とする無細胞性の層構造。網膜色素上皮と脈絡膜が接する。網膜-脈絡膜間の物質交換の通路となっている。

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)

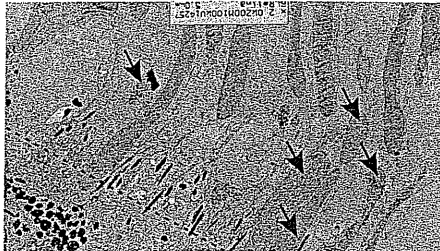
A 全身麻酔下における眼底撮影



B 両眼に観察される黄斑部のドルーゼン



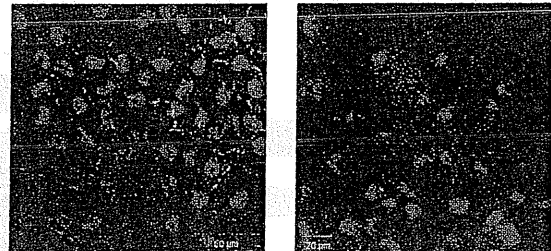
C 未消化視細胞外節



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

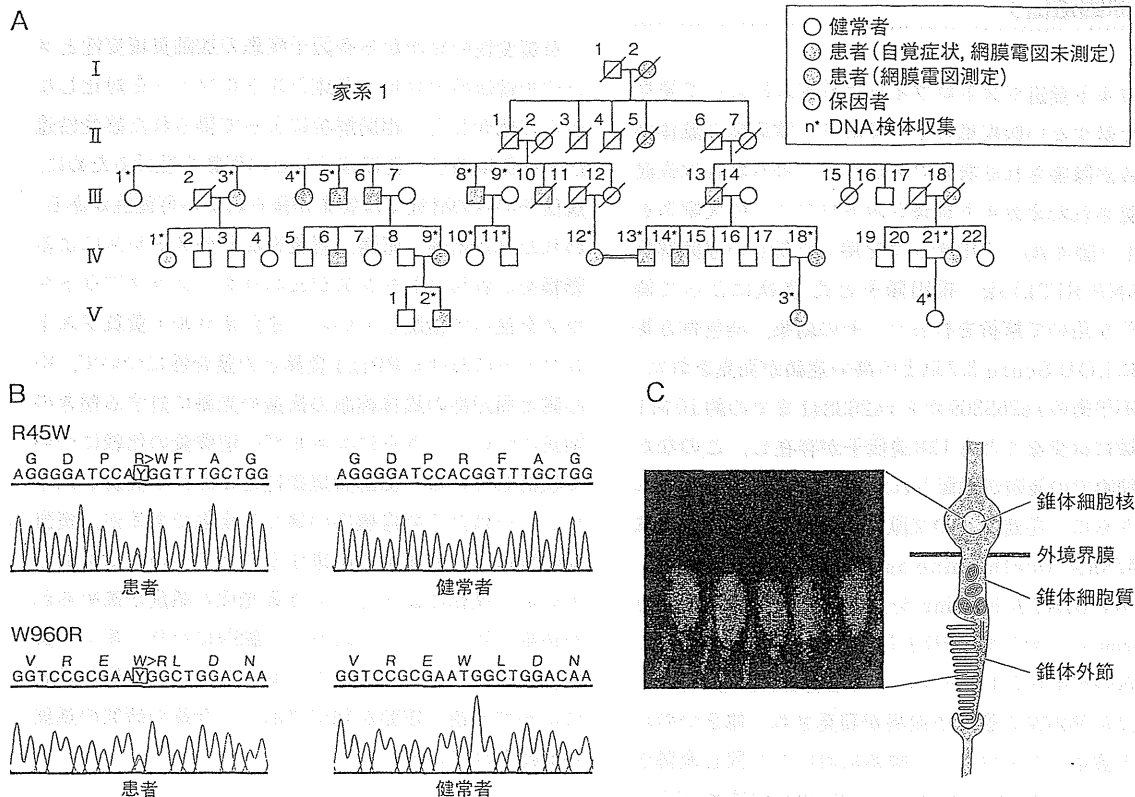


図4 オカルト黄斑ジストロフィーと *RP1L1* 遺伝子

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4A)、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10Mb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*RP1L1* (RP1-like 1) が選択され、これらのダイレクトシークエンスを行った。その結果、*RP1L1*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4B)²⁴⁾。

*RP1L1*は網膜色素変性の原因遺伝子*RP1*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)}。*RP1L1*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4C)。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*RP1L1*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. Chn. 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. Ophthal.*, 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 Ophthal., 108 292-299, 1989
- 22) Miyake, Y. et al. · Am. J Ophthal., 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


◆ 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!

好評発売中



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

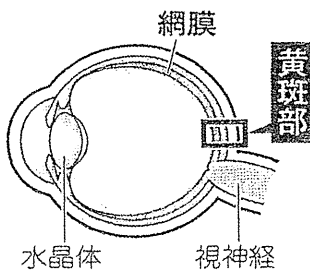
発行  **羊土社**

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。

オカルトは、遺伝性黄斑変性症の一種で現在、治療法はない。研究成果が将来、治療法の開発につながる可能性がある。三宅理事長によると、通常の遺伝性黄斑変性症

愛知医科大学グループ



治療法開発に弾み

は網膜にある黄斑部に異常が起きる。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。

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多数いる家系を見つけた。同センター分子細胞生物学研究部の岩田岳部長や東京医科大学の辻省次教授らが遺伝子を解析。視細胞に深く関係する遺伝子「RPE1L1」が正常でないことが判明した。三宅理事長は「感覚器の遺伝性疾患を日本人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2・2割減って過去最低の25・4%だったと発表した。

だ。法務省人事課は「数ありきで実施しているわけではないが、達成できなかったのは事実」としており、計画の見直しを迫られ

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) 八百三十二人、合格率は43% ③慶応大百七十九人 率は2割減の17%だった。 ④京都大百三十五人(49%) ⑤早稲田大百三十人(33%)

新司法試験は法科大大学院修了後五年間で三

建設匠保

無資格加

大工などの建設関連業者が入る「全国建設

2. 種 子 背 ！ 今 食 糧 の 花 に 咲 け ば 必 ず な り 留 世 候 也 養 殖 の 種 と 研 究 の 花 と 思 へ

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確かだった。チームは主観的な価値判断は、それを見ていた長き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研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31t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。内閣は海外(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144tになった。国内外に核不拡散の理解を得るため、94年から毎年公表している。

「アスパラクラ」

[PR] 酒巻教授による医療人インタビュー動画「患者中心の医療を学ぶ」

「オカルト黄斑ジストロフィー」の記事をお探ですか？関連する記事は[こちら](#)にあります。

オカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子を解明

国立病院機構東京医療センター感覚器センターと東大医学部神経内科の共同研究チームは9月9日、両眼の視力が徐々に低下するオカルト(目に見えない)黄斑ジストロフィーの原因となる遺伝子を解明したと発表した。

共同研究チームは、この病気に罹患している家系を国内で確認し、その家族からDNAを採取。この家系の中で、病気にかかっている人とかかっていない人のDNAを比較した。そこから、この病気に関与している遺伝子の染色体の位置を推定し、その領域内にある遺伝子の中から原因遺伝子を特定することに成功した。

同センターの角田和繁氏は記者会見で、「今回、原因遺伝子を特定することができたが、それがす



HOME > プレス発表 > オカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子を解明

[前のページへ戻る](#)

プレス発表

オカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子を解明

2010年09月10日

—眼科・耳鼻科領域における感覚器疾患の原因遺伝子が国内チームのみによって解明されたのは今回が初めて—

家族性黄斑症の一種であるオカルト黄斑ジストロフィー (Occult Macular Dystrophy) の原因遺伝子が、東京医療センター感覚器センター (東京都目黒区) と東京大学医学部神経内科との共同研究チームによって解明されました。この研究成果は米国の遺伝学雑誌「The American Journal of Human Genetics」(http://www.cell.com/AJHG/home) オンライン版にて、2010年9月9日付 (米国時間) で発表されました。

※ 詳細は下記のURLをご覧ください。

◎ 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 (感覚器センター)
(http://www.kankakuki.go.jp/information11.html)

このサイトについて | プライバシーポリシー | 投書箱 | リンク |

[このページのトップへ](#)

病気や健康法に関するご質問などに電子メールやお電話でお答えすることはできません。その場合には、正式な受診手続きをおとりください。

東京大学医学部附属病院 〒113-8655 東京都文京区湯島 7-3-1 電話:03-3811-5111 (代表)

Copyright (c) 2010 The University of Tokyo Hospital. All Rights Reserved.

トピックス

遺伝性黄斑症の原因遺伝子を解明

東京医療センター 管理課長 萩原 隆

眼科・耳鼻科領域における感覚器疾患の原因遺伝子が、
国内チームのみによって解明されたのは今回が初!!

① 要約

今から20年前に日本人眼科医によって発見された遺伝性黄斑症の一種であるオカルト黄斑ジストロフィー (Occult Macular Dystrophy) の原因遺伝子が、東京医療センター感覚器センターと東京大学医学部神経内科との共同研究チームによって解明されました。



分子細胞生物学研究部長
岩田 岳



視覚生理学研究室長
角田 和察



分子細胞生物学研究員
赤堀 正和

オカルト黄斑ジストロフィーは網膜中心部(黄斑部)の機能が徐々に傷害され両眼の視力が低下する疾患で、これまでその発症原因は解明されておらず治療法也没有。今回の発見により、本疾患の治療法の開発に向けた研究が加速するものと期待されます。この研究成果の詳細は米国の遺伝学雑誌「The American Journal of Human Genetics (<http://www.cell.com/AJHG>)」に、2010年9月9日付(米国東部時間)オンライン版にて一般公開されます。

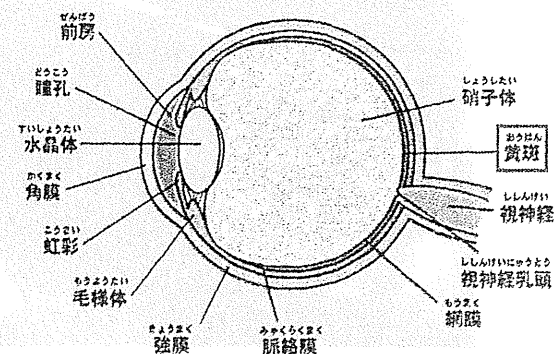
② 研究の背景

オカルト黄斑ジストロフィーは1989年に眼科医三宅 泰三(元感覚器センター長、現、愛知医大理事長)

によって発見された遺伝性の網膜疾患です。黄斑部の機能が徐々に傷害され両眼の視力が低下する疾患ですが、これまで原因が分かっておらず治療法也没有。また本疾患は他の遺伝性黄斑症と異なり黄斑部が全く正常に見えるため、その診断には黄斑部局所網膜電図という特殊な装置が必要であり、視神経疾患、弱視など他の眼疾患と誤診されるケース

が数多くありました。正確な患者数は不明ですが、他の遺伝性黄斑症と比べて頻度は高いと考えられます。東京医療センター分子細胞生物学研究部(岩田 岳部長)および視覚生理学研究室(角田 和察室長)の研究チームは、東京大学医学部神経内科(辻

省次教授)と共同で、国内における患者家族の疾患調査および遺伝子検査を行い、疾患原因の解明に向けた研究を行って参りました。



③ 研究の内容

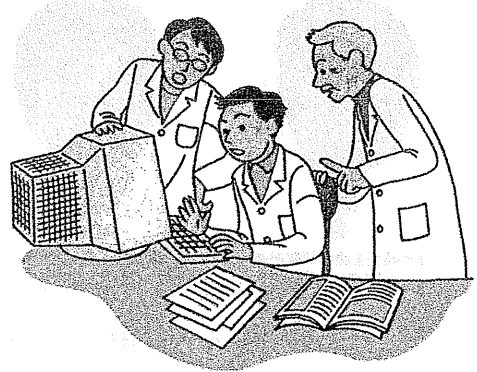
本研究では辻教授によって開発されたSNP HiTLink法を用いて、これまで困難であった少数で構成される患者家系において、原因遺伝子の染色体上での位置を決定することに成功しました。この解析法によってオカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子は染色体8番短腕(下図)にあることが明らかになり、その領域に存在する128遺伝子の中からRP1L1遺伝子にR45WとW960Rのアミノ酸置換を発見しました。RP1L1遺伝子は網膜の視細胞(錐体細胞と桿体細胞)に発現するタンパク質で、網膜色素変性の原因遺伝子であるRP1とアミノ酸配列の相同性があります。これまでの研究から、2つのタンパク質は相互作用しながら視細胞の構造や細胞内輸送に関与していると考えられます。黄斑における視細胞の構造は周辺網膜とは異なり、細長く、密に存在しており、オカルト黄斑ジストロフィーの患者では細胞の構造に異常があるとの報告もあります。黄斑は視力を決定する重要な部位であり、高い視力を獲得した霊長類や一部の鳥類にしか存在しません。RP1L1の機能が明らかにされるこ



とにより、網膜での黄斑部の機能と疾患との関係が明らかになると考えられます。

④ 今後の課題

日本人が発見した遺伝性感覚器疾患は非常に少なく、その疾患の原因遺伝子を日本研究グループのみによって同定した例はありません。発症原因の解明されている一部の遺伝性網膜疾患については、海外を中心にすでに遺伝子治療が行われ始めています。今回本疾患の原因遺伝子が確定したことにより、今後、治療法の開発に向けた研究が加速するものと期待されます。また、通常の検査では診断が難しい本疾患を正確に診断するため、今回の遺伝子情報が役立つものと思われれます。



厚生労働省で行われた記者会見の様子



厚生労働省 障害者対策総合研究事業

緑内障のmultiple rare variantsの発見と病態機序の解明による
予防・治療法の開発

(H22-感覚一般-002)

平成 22～24 年度 総合研究報告書

岩田 岳

平成 25 年 5 月

