

## 難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 1 疾患について

主任研究者： 石橋 達朗

疾患名： 難治性視神経症

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成 9 年 玉井信	ロドプシン、アレスチン、リカバリン等の視細胞特異的なタンパク質が視神経炎、多発性硬化症および類縁疾患である急性散在性脳脊髄炎の病態に關与している可能性が示された。	
2	平成 9 年 玉井信	視細胞特異的蛋白質に関する研究の応用として、悪性腫瘍随伴網膜症にみられる自己抗原蛋白質（分子量 20kDa のリカバリンと分子量 70kDa の未知の蛋白）の同定が示された。	
3	平成 9 年 玉井信	多発性硬化症（MS）は時間的空間的に中枢神経症状を多発する難病で未だにその原因については不明である。我々は多発性硬化症患者の一部で病勢に一致して血清自己アレスチン抗体価が変動することを発見した。	
4	平成 12 年 玉井信	緑内障性視神経症の病因として網膜神経節細胞のアポトーシスが關与していることが証明されている。我々は正常眼圧緑内障患者の血清中に網膜神経節細胞に特異的な 50kDa 抗原に対する自己抗体が存在することを明らかにし neuron specific enolase (NSE) であることを明らかにした。	
5	平成 16 年 石橋達朗	本邦では優性視神経萎縮の原因はミトコンドリア関連蛋白をコードする遺伝子である OPA1 遺伝子の異常によることが多い。また孤発例と考えられた視神経萎縮症例からもしばしば OPA1 遺伝子の変異が検出され、一見孤発例と思われても家族調査を行うことが大切である。	

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 12 年 玉井信	proto-oncogene である c-fos は細胞の増殖・分化・細胞死に関わる因子の発現を制御しているが、網膜神経節細胞に c-fos を強制発現させるとアポトーシスが誘導されることから、視神経損傷初期に発現する c-fos は神経節細胞の細胞死を誘導し、神経節細胞の突起再生に抑制的に働く可能性が示唆された。	
2	平成 15 年 石橋達朗	実験的網膜剥離眼においては視細胞がアポトーシスに陥るが、アポトーシスに陥った細胞は、網膜下腔に浸潤した骨髄由来マクロファージによって処理されることによって二次的ネクローシスを抑制し残存組織を保護する機構が存在する可能性が示された。	

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		現在まで予防医学の面では視神経萎縮についての報告はない。	

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 10 年 玉井信	特発性視神経炎に対してステロイド治療は、長期予後には差が出ないものの、対照群と比較して回復速度を早めることが確認された。	
2	平成 12 年 玉井信	プロスタグランジン誘導体が眼圧降下作用を示すことから広く緑内障治療薬として用いられるようになったが、同薬剤が視神経乳頭部・後極部網膜の血流を有意に増加させることが示され、今後の正常眼圧緑内障患者の治療薬としての有効性が示された。	
3	平成 14 年 玉井信	培養 Schwann 細胞を主成分とした人口移植片を用いて視神経の再生を誘導することが可能であり、その再生において神経成長因子の添加が効果的であった。	

4	平成13年 班長 玉井信	ストレス時の細胞生存を助けるとされる heat shock proteins (HSPs)のなかでも、HSP27 を網膜神経節細胞に強制発現させることによって、網膜虚血再灌流モデルにおける網膜神経節細胞の細胞死を有意に阻止しうることが確認された。	
5	平成 15 年、16 年 石橋達朗	サル由来レンチウイルス(SIV)ベクターを用いた色素上皮由来因子(PEDF)遺伝子導入を行い、組織学的、さらに電気生理学的に視細胞変性を有意に抑制できた。 搭載する遺伝子を選択することによって、網膜神経節細胞の障害を阻止できる可能性も高いことを示した。	
6	平成 16 年 石橋達朗	希少糖の一つである D-アロースには活性酸素の産生を濃度依存性に抑制する作用がある。D-アロースは網膜虚血再灌流時に放出されるグルタミン酸を抑制することにより、神経節細胞死に対して保護的に働く可能性が示唆された。	

#### ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 9 年 玉井信	視神経萎縮後の視神経再建を目的とした視神経再生の実験にて、必ずしも末梢神経を用いなくても培養シュワン細胞を利用してその中を神経節細胞の軸索が延びることが明らかにされ、今後の臨床応用の可能性が示された。	
2	平成 14 年 石橋達朗	神経幹細胞(あるいは前駆細胞)の移植による網膜機能再生に関しては、成体ラット虹彩細胞を2日間培養後、レトロウイルスベクターを用いてCrxを導入し、分化誘導培地で14日間培養するとCrx導入細胞はロドプシン陽性細胞となった。さらにRT-PCRでS抗原、リカバリン、ロドプシンキナーゼなどの視細胞特異遺伝子も発現した。	
3	平成 15-17 年 石橋達朗	サルの虹彩細胞ではCrx遺伝子単独導入を行ってもロドプシン陽性細胞とはならず、CrxとNeuroDを共に導入することではじめてロドプシン陽性細胞が得られた。 視細胞へ分化誘導した細胞の生着率について、コンドロイチナーゼを投与することによって、コントロール群と比較して、細胞がより多く網膜に侵入し、突起を網膜内に延ばし、シナプス蛋白と2重染色を示す細胞が多く見られた。 内在性幹細胞による網膜再生の実験ではNMDA硝子体注入後の変性網膜を器官培養し、培地にWnt3aを加えると、明らかに分裂細胞が増加した。前駆細胞の増殖因子であるWntによって分裂細胞が増加したことは、分裂細胞が未分化性を有すること、網膜再生を促進させる可能性を示唆した。	

4	平成 16 年 石橋達朗	人工視覚の開発を行っている。視神経刺激型電極から電流刺激により視覚誘発電位と同形の波形が得られた。進行した視神経萎縮患者においてもこの電極からの刺激により誘発電位が得られ、光の認知が得られる可能性がある。人工網膜を患者に適応する前に大型動物でその機能をみる必要があるが、機能評価のためアカゲザルを用いて局所刺激による網膜電位図、さらに視覚誘発電位の測定を可能にした。	
---	-----------------	---	--

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1998年	正常眼圧緑内障患者血清中に各種網膜抗原に対する自己抗体の存在することが証明された。	Wax MB, Tezal G, Saito I et al: Anti-Ro/SS-A positivity and heat shock protein antibodies in patients with normal-pressure glaucoma. Am J Ophthalmol 125:145-157,1998 Tezal G, Seigel GM, Wax MB. Autoantibodies to small heat shock proteins in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 39:2277-2287,1998
2	2000年	ミトコンドリア関連蛋白をコードする遺伝子であるOPA1の変異が常染色体優性視神経萎縮の患者で確認された。	Delettre C, Lenaers G, Griffoin JM et al: Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. Nat Genet 26:207-210,2000. Alexander C, Votruba M, Pesch UE et al: OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. Nat Genet 26:211-215,2000.

(2) 発生機序の解明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1995年	実験的緑内障モデルにおいて、網膜神経節細胞がアポトーシスに陥ることが明らかにされた。	Gracia-valenzuela E, Shareef S, Walsh J, Sharma SC. Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. Exp Eye Res 61:33-44,1995.
2	1999年	グルタミン酸は脳および網膜に多く存在する興奮性神経伝達物質であり、生体にとって不可欠であるが、虚血時に神経細胞から放出され、細胞外のグルタミン酸濃度が過剰に上昇すると神経細胞死を引き起こす。	正化圭介、三嶋弘:グルタミン酸誘発神経細胞死とその保護機構 神経眼科 16:393-401, 1999

### (3) 治療法(予防法を含む)の開発について

#### ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1		現在まで予防医学の面では視神経萎縮についての報告はない。	

#### イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	2000年	プロスタグランジン誘導体であるラタノプロストは単に眼圧を下降させるばかりでなく、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)や一酸化窒素合成酵素(NOS)の活性を減弱させることによって緑内障性視神経萎縮を阻害する可能性が示唆されている。	Guttman C: Ophthalmology Times Japan 3:53, 2000.

#### ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1	1989年	切断された視神経の断端に末梢神経を移植することによって視神経を再生させ、さらに、その再生視神経の先端を視覚中枢に導くことによって、中枢でのシナプスを再形成させて視覚機能を回復させることができた。	Keirstead SA, Rasminsky M, Fukuda Y et al: Electrophysiologic responses in hamster superior colliculus evoked by regenerating retinal axons. Science 246:255-257,1989. Fukuda Y, Rasminsky M, Keirstead SA et al: Reinnervation of adult hamster superior colliculus by regenerating retinal ganglion cell axons. Biomed Res 10,Suppl 2:81-84,1989.
2		人工網膜のインプラントによって視神経を刺激することによって光覚を得ることが可能であった。	Veraart C, Raftopoulos C, Mortimer JT et al: Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. Brain Res. 813:181-186,1998.

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	正常眼圧緑内障や視神経萎縮の原因となる遺伝子異常の解析	あり	患者のデータベース化を班員の各施設で行い、ミトコンドリア遺伝子異常を中心とした連鎖解析をおこなうことで原因遺伝子を解明する。

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	網膜神経節細胞のアポトーシス機構の解明とその制御	あり	アポトーシスの主要経路としては、デスレセプター経路とミトコンドリア経路の2つがあるが、いずれも一連の過程は、ほとんどタンパク間相互作用によって遂行される。 現在それらタンパク因子のゲノム情報ならびに立体構造の解析が進行しており、タンパク間相互作用を制御し得る化合物の開発によって、網膜神経節細胞の保護を試みる。

(3) 治療法（予防法を含む）の開発

	課 題	解決の 可能性	今後の研究 スケジュール
1	網膜再生	あり	過去の研究で視細胞移植の細胞源としての可能性があると思われた生体虹彩細胞と ES 細胞から得られた細胞を移植する際に、宿主網膜の環境を様々な物質で修飾することによる移植効率の向上、シナプス形成のための条件の最適化を行う。
2	人工網膜の開発と患者への植え込み	あり	人工網膜の開発は本研究班で現在も進行しているプロジェクトである。今後は大型動物モデルを作成し、人工網膜の植え込みを行う。副作用、効果を大型動物で判定した後、第 2 段階として短期間患者に手術でチップの移植を行い、効果を判定した後、再度除去を行うという短期間の植え込み手術を予定する。

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	正常眼圧緑内障患者については眼圧下降作用目的の点眼薬によって概ね外来通院によるコントロールが行われている。視神経萎縮症患者に関しては現時点では困難であるが、視神経の血流改善や神経細胞保護を目的とした薬剤を長期に作用させるドラッグデリバリーシステム（含遺伝子治療）の開発が進めば可能性は広がる。			