

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： 加齢黄斑変性

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 15 年 石橋達朗	網膜の加齢に関する分子的背景を把握することは、加齢性の網膜疾患の把握に有用である可能性がある。そこで、ヒト網膜における加齢に伴った遺伝子レベルの発現変化についてマイクロアレイをもちいて解析した。その結果、神経伝達やストレス反応の変化が網膜の加齢と密接に関連している可能性が示された。	
2	平成 16 年 石橋達朗	久山町研究による疫学調査から、5 年間の追跡調査で、男性の発症率が 1.9%、女性が 0.2%であり、男性の発症率が有意に高く、発症の危険因子として加齢以外に男性、喫煙、白血球数の増加が関与していると推測された。	

（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 10 年 玉井信	滲出型加齢黄斑変性の前段階病変とも言われる軟性ドレーゼンの自然経過を観察したところ、5 年で脈絡膜新生血管発生頻度は約 16%であった。軟性ドレーゼンの段階で何らかの処置を講じることを検討する必要性が示唆された。	
2	平成 10 年 玉井信	加齢黄斑変性 (AMD) の主要病態である脈絡膜新生血管 (CNV) モデルを用いた実験から、CNV の発生過程に血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現が関連していること、さらに VEGF の作用を阻害することで、CNV の発生を阻害しうることが確認された。	
3	平成 15 年 玉井信	実験的脈絡膜新生血管モデルにおいてマクロファージが促進的に働くことは報告されているが、好中球も部分的に関与しており、リンパ球、NK細胞の関与は少ないことを確認した。	

4	平成 17 年 石橋達朗	マクロファージの遊走に関するケモカインおよびそのレセプターをロックアウトすることで、実験的脈絡膜新生血管モデルにおける新生血管の発生が有意に抑制された。マクロファージは脈絡膜新生血管発生に重要な役割を担っており、血管内皮増殖因子(VEGF)の産生因子であることが確認された。	
---	-----------------	---	--

(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、加齢黄斑変性の発症予防に効果を示した治療法に関する当該研究班からの報告はない。ただし、久山町研究による疫学調査から、喫煙が加齢黄斑変性発症の危険因子であることが示され、禁煙による加齢黄斑変性発症の危険性を減らせる可能性がある。	

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	加齢黄斑変性に対し、低線量放射線治療は再発、再燃による悪化傾向を示すものの、非治療群と比較して悪化の程度が軽いことが確認された。	
2	平成 15 年 石橋 達朗	ドラッグデリバリーシステムに関して、ステロイド薬を生体非分解性ポリマーであるエチレン酢酸ビニル共重合体に包埋することで0次溶出可能なインプラント剤を作成した。これを強膜内にインプラントすることによって実験的脈絡膜血管新生モデルにおいて新生血管膜の形成を有意に抑制可能であった。	
3	平成 15 年 石橋 達朗	低出力の経瞳孔温熱療法(TTT)は日本人のような有色人種では熱の吸収率が高く、効果が得られる出力範囲が狭いと考えられるが、低出力の処置に少ない傷害で効果が得られることが示唆された。	
4	平成 17 年 石橋 達朗	加齢黄斑変性患者における脈絡膜新生血管に対して、徐放性ステロイドである triamcinolone acetonide (TA) の硝子体注入がコントロール群と比較して有意に視力を改善させた。	

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 15 年 石橋達朗	網膜色素上皮細胞の加齢による障害が脈絡膜新生血管発生のかな誘因となる。我々はサルの ES 細胞から網膜色素上皮細胞の分化に成功している。ヒト ES 細胞から網膜色素上皮細胞が誘導できれば障害された網膜色素上皮細胞の代わりとなる細胞移植として利用可能になり、根本的治療に結びつく可能性がある。	
2	平成 15 年 石橋達朗	加齢黄斑変性に伴う中心窩下脈絡膜新生血管に対して、黄斑移動術は視力を改善または維持する方法として有用であった。	
3	平成 17 年 石橋達朗	加齢黄斑変性に伴う中心窩下脈絡膜新生血管に対して、光感受性物質である verteporfin を用いた光線力学的療法は早期(術後1ヶ月)の視力を有意に改善させた。	

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	2002年	加齢黄斑変性の病態に慢性炎症の関与が示唆されてきた。CrabbらはドレーゼンにはHLA-DR、免疫グロブリン軽鎖、vitronectin、補体結合物などが存在していることから、ドレーゼンの形成には何らかの免疫システムが関与していることを示唆した。	Crabb JW, Miyagi M, Gu X et al: Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci USA. 99:14682-14687,2002

(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	Birdらは加齢に関連した黄斑の変化を加齢黄斑症 (age-related maculopathy; ARM) としてまとめ、その変化を初期と後期に分けて国際分類として提唱した。初期加齢黄斑症とはドレーゼン、網膜色素上皮の異常がみられるものであり、後期加齢黄斑症をさすのがいわゆる加齢黄斑変性 (AMD) である。AMDはさらに脈絡膜新生血管が関与する滲出型 (exudative type) と、網膜色素上皮細胞や脈絡毛細血管板の萎縮をきたす萎縮型 (atrophic type) に分類される。滲出型は視力低下が高度であることが多い。	Bird AC, Bressler NM, Bressler SB et al: An International classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. Surv Ophthalmol. 39:367-374,1995
2	2003年	ケモカイン受容体である Ccr-2 ノックアウトマウスではマクロファージによる異物処理機構が作用せずドレーゼンなどが蓄積することによって AMD に類似した病変が形成された。マクロファージは AMD の病変形成において、必ずしも促進しているわけではなく、発症に関しては抑制的に機能している可能性もある。	Ambati J, Anand A, Fernandez S et al: An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. Nat Med. 9:1390-1397,2003

(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		疫学調査の結果から加齢、高血圧、遠視、白内障、虹彩低色素、中心性漿液性網脈絡膜症の既往、喫煙、日光暴露、血清ビタミンおよび亜鉛の低値、高コレステロール血症などが危険因子であることが示唆されている。 Age-related Eye Disease Study (AREDS)の報告では、酸化ストレスに対して抗酸化物質の長期服用が滲出性 AMD への進行防止に効果があることを示した。	Age-Related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8. Arch Ophthalmol. 119:1417-1436,2001.

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	1993 年	Chakravarthy らは脈絡膜血管新生を伴う加齢黄斑変性に対して、放射線治療を行い、その有効性を報告。その後、各施設で加齢黄斑変性に対して行われるようになったがいずれも prospective study ではなくその有効性は明確にはされなかった。	Chacrarvarthy U, Houston RF, Archer DB: Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy. Br J Ophthalmol. 77:265-273,1993
2	1997 年	両眼性の軟性ドルーゼン症例の一眼に光凝固を行い、視力予後は凝固眼において統計学的に有意に良好であった。	Little HL, Showman JM, Brown BW: A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. Ophthalmology 104:623-631,1997
3	1999 年	Reichel らは、加齢黄斑変性の中心窩下脈絡膜新生血管に対して、経瞳孔温熱療法 (transpupillary thermotherapy; TTT) を行い、75% に対して視力維持に有効であったと報告した。	Reichel E, berrocal AM, IP M et al: Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology 106:1908-1914,1999.

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1	2002 年	光感受性物質である verteporfin を用いた光線力学的療法は加齢黄斑変性に伴う中心窩下脈絡膜新生血管を閉塞させるのに有効であり、3年間の治療経過で視力悪化の危険性を減少させた	Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB et al: Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials-TAP report No.5. Arch Ophthalmol 120:1307-1314,2002

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	加齢黄斑変性の原因となる遺伝子異常や環境因子の解析	あり	患者のデータベース化を班員の各施設で行い、連鎖解析をおこなうことで原因遺伝子の解明につなげる。 また疫学調査を引き続き行うとともに、危険因子と考えられた因子については無作為・前向き調査を行うことで、その発症因子としての関連性を明確にする。

(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	加齢黄斑変性の主病態である脈絡膜新生血管の発生メカニズム解明	あり	現在は主にレーザーを用いた脈絡膜新生血管モデルを用いているが、実際のAMD に近い疾患モデル動物を作製する。種々のノックアウトあるいはトランスジェニックマウスを用いて、関与する細胞やサイトカイン・ケモカインの解析を行い、治療標的を明確にする。さらにモデル動物を用いて、新たな治療法の効果判定を行う。

(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	本邦におけるPDT治療成績の集積と治療応用の確立(診断と治療指針の確立)	あり	<p>加齢黄斑変性に詳しいワーキンググループ(WG)を組織する。WGでは診断基準作成のために眼底所見、蛍光造影所見などの検査所見を検討し、類似疾患を鑑別し、診断基準を作成する。また中心窩CNVについては種々の治療結果を検討し、視力、眼底所見、蛍光造影所見に基づく治療指針を作成する。</p> <p>方法:中心窩 CNV を有する加齢黄斑変性 200 例に PDT を行い、治療法前、1 年後、2 年後の視力、黄斑所見、蛍光造影所見、副作用、治療回数を調べ、各時点での視力、所見を治療前と比較した結果から、PDT の良い適応を明らかにする。</p>
2	薬物療法の確立	あり	<p>抗血管新生薬の開発が現在進行しており、欧米では anti-VEGF aptamer や anti-VEGF antibody fragment の硝子体腔注入や anecortave acetate (ステロイド)の局所投与といった治療の臨床試験が行われており、既に日本でも一部の治験が開始されている。</p> <p>さらに、高分子を用いた網膜硝子体薬物送達システムは世界に先駆けて我々のグループが十分な実績を持っており、さらに発展させ、長期間後極部網膜に薬剤を送達させるシステムを確立する。</p>

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	光線力学療法や薬物の硝子体腔注入は今現在入院治療として行われているが、その安全性・有効性が確認されれば、今後は外来通院での病態コントロールも十分可能であると考えられる。			