

網膜神経回路網・視神経再生における制御因子に関する研究

(研究期間：第 期 平成 9 年～11 年
第 期 平成 12 年～13 年)

研究代表者：福田 淳 (大阪大学大学院医学研究科)

研究課題の概要

本研究の目標は、障害を受けた網膜神経回路網と視神経の再生をより効果的にする技術を開発するために、それを制御する因子の研究を行うところにある。本研究には以下の特徴がある。

第一に、遺伝子導入、組織培養、坐骨神経移植などの新しい研究技法を活用し、哺乳動物の網膜・視神経組織において損傷細胞の生存維持・神経突起伸展などを制御する因子を解析する。第二に、再生が比較的容易である魚類・両生類などの網膜を用いて、網膜組織・細胞と視神経の発生・再生を誘導する因子とその関連遺伝子を探り、その知見を哺乳動物の網膜・視神経再生促進に生かす。第三に、それらの再生技術や再生因子の制御によって修復された網膜神経回路網・視神経の視覚機能評価系を確立する。第四に、網膜色素変性症、加齢黄斑変性症、緑内障、視神経損傷などの患者の視覚機能修復の新しい治療法の開発をめざす。

(1) 総 評

障害を受けた脳の再生は重要かつ困難な問題であり、そのモデルとして網膜視神経系で研究を行うことは、この系が外部からの操作が容易であり、また特定の細胞種のみを対象とできるという特長があることから、本研究でも網膜神経回路網・視神経の再生とその制御に関し様々な成果があがっている。特に、網膜視神経組織の発生・再生・分化のメカニズムの一端が解明されたことは、今後の網膜・視神経疾患の治療のみならず、再生医療の研究開発に大きく貢献するものである。

第 期においても、制御因子の研究などで多くの着実な成果をあげた。またネコ視神経切断後の再生細胞は従来、数パーセントに止まっていたが、これを3倍に上げることができたのは重要な成果である。サルでの実験を踏まえて、現在治療法のない黄斑変性症患者に対して細胞自家移植が試みられた。この臨床応用については、乗り越えるべき課題が明らかになり、また国内研究者育成の効果があつた。

本課題では、網膜視神経系の利点を生かし斬新な発想に基づいて、中枢神経系全般に波及する研究が生まれることを期待したが、そこまでには至らなかった。しかしこのような研究課題が集中的に取り組みされた例は世界的になく、この成果をもとにして今後の進展が期待される。

< 総合評価：b >

(2) 各テーマにおける評価結果

網膜における神経細胞分化と生存維持の制御因子・遺伝子に関する研究

網膜神経節細胞の生存促進因子として、神経特異的アダプター分子 (N-Shc) の役割が明らかになり、網膜細胞分化における周囲組織特に脈絡膜由来の因子の重要性も明らかになった。終生にわたって周辺網膜が新生され続けている硬骨魚類の網膜を用いた研究では、視細胞を特徴づける視物質遺伝子の多様性の発現機序とその分化過程でのスイッチング機構を解明した。一方、臨床的基礎研究として、ヒト虹彩色素上皮細胞への遺伝子導入に成功し、その細胞移植により加齢黄斑変性症患者

の視力を改善させることができた。

以上の成果は一定の評価ができる。特に、加齢黄斑変性症患者の網膜への培養虹彩色素上皮細胞の移植による治療法の開発は、大きな成果である。

網膜内シナプス機能発現と細胞内情報伝達物質との相関の研究

細胞内燐酸分布を捉えることのできるテーブルトップ密着型X線励起光電子顕微鏡を開発し、細胞内のエネルギー代謝にとって重要なリンの動態が観察される可能性が示唆された。また、神経細胞の細胞骨格の動態観察のための新型偏光顕微鏡を開発し、培養神経細胞の成長円錐の動的な振る舞いを可視化することに成功した。網膜の発生と再生過程における神経伝達物質の役割、虚血網膜におけるグルタミン酸毒性の作用様式を明らかにし、視覚中枢への網膜部位対応投射を制御するあたらしい受容体 - リガンド結合様式やレンズ由来の突起伸展阻害因子などを発見した。

以上の成果は一定の評価ができる。特に、顕微鏡の技術開発は、汎用性のあるものであり、その波及効果は大きい。

網膜神経回路網の再生・分化と機能評価の研究

イモリ網膜の再生過程での細胞分化、シナプス形成、伝達物質受容体などの遺伝子、生理機能発現などの順序が発生過程と全く同じであることをつきとめた。さらに、網膜組織の再生・分化の初期過程におけるギャップ結合の重要性を明らかにできた。ヒヨコ網膜の組織発生過程の研究では、発生初期におけるカルシウム動員系と細胞周期の関連性を明らかにした。哺乳動物での網膜神経節細胞の生存と軸索再生に関する因子の研究では、最近、脚光を浴びてきた bcl-2 遺伝子の軸索再生促進能を実験的に否定し、視神経損傷後の網膜神経節細胞のグルタミン毒性による細胞死を否定する、等の重要な発見があった。

以上の成果は一定の評価ができる。

再生視神経とその中枢投射路再構築の研究

末梢神経移植によって哺乳動物の視神経を再生させられること、再生した視神経線維が光情報伝達機能を保持していること、さらに再生された視神経伝導路によって視覚行動が回復することを証明できた。また、視神経切断後の変性・再生過程は、網膜神経節細胞のタイプ毎に大きく異なることを突き止め、眼球内への種々の神経栄養因子などの投与によってそれらを特異的に変性阻止・軸索再生促進できる方法を確立できた。また、電気刺激や光刺激による賦活が網膜神経節細胞の生存や軸索再生に有効であることを発見した。さらに、シュワン細胞を豊富に含んだ人工移植片による網膜 - 上丘間の架橋移植に成功し、in vivoでの網膜神経節細胞への神経栄養因子の遺伝子導入にも成功した。また骨髄間質細胞からのシュワン細胞の分化誘導に成功し、その細胞移植が網膜再生に寄与できることを示すことができた。全く新しい神経再生促進因子として酸化型ガレクチン - 1 を発見した。

以上の成果は一定の評価ができる。

(3) 評価結果

総合	1.目標達成度	2.目標設定	3.研究成果			4.研究体制		5.中間評価反映
			(1)科学価値	(2)科学的波及謳歌	(3)情報発信	(1)指導性	(2)連携・整合性	
b	b	b	b	a	b	a	a	a