

## 16. 視覚科学研究室

東 範行

## 【ミッション・目標】

当センター病院の眼科は、難治性の眼疾患が全国から集中して紹介されて高度医療を行っており、その症例数が随一である。この病院の臨床と研究所の基礎研究を融合して、眼の難治性疾患の研究を行っている。難治性疾患の遺伝子を解析し、病態の分子メカニズムを解明して、新しい診断法や治療法の開発を行うことを目的としている。

## 【研究プロジェクト】

1. 臨床研究
2. 眼の発生と先天異常の病理
3. 眼先天異常の分子遺伝学、視覚形成の分子細胞生物学
4. 遺伝子・細胞治療
5. 再生医学
6. 視神経と脳の科学

## 【研究の概要】

## 1. 臨床研究

さまざまな小児眼底疾患の病態を解明し、疫学調査を行い、疾患分類や診断基準作成を行った。白内障や緑内障の手術、重症網膜剥離、未熟児網膜症、家族性滲出性硝子体網膜症、先天異常に関する研究を行った。ことに重症未熟児網膜症に対する早期硝子体手術は、小児の失明を回避する画期的な治療法として、国内外の学会やマスコミでも高く評価されている。現在は光干渉断層計やERGで眼底疾患の詳細な構造と機能の検討を行って、多くの成果を出している。

## 2. 眼の発生と先天異常の病理

病理組織化学や超微細形態の検討によって、正常発生や先天異常の発生機転に関して多くの発表を行った。角膜内皮が神経堤由来であること、硝子体の産生での硝子体動脈と網膜Muller細胞の関与、第一次硝子体過形成遺残の血管増殖機転が大きな成果である。

## 3. 眼先天異常の分子遺伝学、眼の形態形成の分子細胞生物学

さまざまな眼先天異常で、原因遺伝子を明らかにした。Pax6の変異で黄斑低形成や視神経形成異常が、Eyes absentの変異で前眼部形成異常や先天白内障が起こることを、世界に先駆けて発見し、その機能解析によって疾患の発生機転を明らかにした。

形態形成遺伝子の機能解析と動物実験によって、眼の形態形成と視覚成立のメカニズムを解明した。黄斑の形成がPax6のisoformによって運命決定されること、顔の位置を決定

するシグナル伝達物質が黄斑を位置づけ、さらに視線や視野までも決めることを示した。その後、形態形成遺伝子が時と場所を変え、isoform を使い分けて、複雑な眼の発生分化を担う仕組みを明らかにした。

#### 4. 遺伝子・細胞治療

先天ムコ多糖症の角膜混濁治療、後発白内障の予防、緑内障の治療を動物実験で証明した。

#### 5. 再生医学

角膜内皮細胞の株化・網膜視細胞や網膜全層の形成、強膜シートの作製に成功した。

ヒトおよびマウスの iPS 細胞・ES 細胞から、機能する軸索をもつ網膜神経節細胞の作製に世界で初めて成功した。殊にこれまでの動物細胞の実験とは異なり、ヒト細胞を用いる網膜神経節細胞の培養実験系を確立したことによって、視神経疾患の研究の可能性は大きく広がった。

#### 6. 現在進めている視神経と脳科学の研究

1) ヒトおよびマウスの iPS 細胞・ES 細胞由来の網膜神経節細胞を用いて、①疾患細胞モデルを作製して疾患発生機転と病態の分子メカニズムの解明、②神経保護薬と神経再生薬の創薬、③視神経移植の再生医療、④視神経発生に関わる遺伝子や視神経軸索伸長の経路ガイダンスの分子メカニズムの解明等の基礎研究を行っている。

2) 新規の網膜・視神経疾患を発見し、原因遺伝子を同定した。その遺伝子改変マウスを作製し、ヒトと同じ病像を示すことを確認した。この遺伝子の機能は未知であるが、脳と眼の形成に役割を果たしていることが示唆されており、その解明に力を注いでいる。

#### 【平成 27 年研究業績】

1. Tanaka T, Yokoi T, Tamalu F, Watanabe S, Nishina S, Azuma N. Generation of retinal ganglion cells with functional axons from human induced pluripotent stem cells. *Scientific Reports*. 2015 Feb 10;5:8344. doi: 10.1038/srep08344
2. Nagamoto T, Oshika T, Fujikado T, Ishibashi T, Sato M, Kondo M, Kurosaka D, Azuma N. A survey of the surgical treatment of congenital and developmental cataracts in Japan. *Japan Journal of Ophthalmology*. 2015 Jul;59(4):203-208. doi: 10.1007/s10384-015-0385-1. Epub 2015 May 15.
3. Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Structure and morphology of radial retinal folds with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2015; 314:2251-2262.
4. Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Abnormal traction of the vitreous detected by swept-source optical coherence tomography is related to the maculopathy associated with optic disc pits. *Graefes Archive Clinical and Experimental Ophthalmology* 2015; 254:675-682.

## 【平成 28 年研究業績】

1. Yokoi T, Nishina S, Fukami M, Ogata T, Hosono K, Hotta Y, Azuma N. Genotype-Phenotype Correlation of the PAX6 Gene Mutations in Aniridia. *Human Genome Variation*, 2016;3:15052.
2. Sarafino M, Trivedi RH, Levin AV, Wilson ME, Nucci P, Lambert SR, Nischal KK, Plager DA, Bremond-Gignac D, Kekunnaya R, Nishina S, Tehrani NN, Ventura MC. Use of the Delphi process in paediatric cataract management. *British Journal of Ophthalmology*, 2016; 100:611-615.
3. Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. The role of vitreoretinal traction in the pathogenesis of maculopathy associated with optic disc pits. *Graefes Archive Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016; 254:1859-1860.
4. Tanaka T, Yokoi T, Tamalu F, Watanabe S, Nishina S, Azuma N. Generation of retinal ganglion cells with functional axons from mouse embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016;57:3348-3359.
5. Nakayama Y, Katagiri S, Yokoi T, Ui M, Nishina S, Azuma N. Successful scleral buckling of late-onset visual decrease in eye with retinal folds. *Documenta Ophthalmologica*. 2016; 133:145-149.
6. Seko Y, Azuma N, Yokoi T, Kami D, Ishii R, Nishina S, Toyoda M, Shimokawa H, Umezawa A. Anteroposterior Patterning of Gene Expression in the Human Infant Sclera: Chondrogenic Potential and Wnt Signaling. *Curr Eye Res* 2016 Jun 23:1-10. [Epub ahead of print]
7. Katagiri S, Yokoi T, Mikami M, Nishina S, Azuma N. Outer retinal deformity detected by optical coherence tomography in eyes with foveal hypoplasia. *Graefes Archive Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016; 254:2197-2201.
8. Yaguchi Y, Katagiri S, Fukushima Y, Yokoi T, Nishina S, Kondo M, Azuma N. Electroretinographic effects of retinal dragging and retinal folds in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Scientific Reports*. 2016 Jul 26;6:30523.
9. Uemura T, Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Yagihashi M, Manzoku K, Akaike S, Ogonuki S, Azuma N. Surgical outcomes of strabismus with microphthalmia. Update on Strabismology, Proceeding of the XIIth meeting of the International Strabismological Association in Kyoto, Japan, Dec. 1-4. 2014, 2016; 619-623,
10. Katagiri S, Tanaka S, Yokoi T, Hayashi T, Matsuzaka E, Ueda K, Yoshida-Uemura T, Arakawa A, Nishina S, Kadonosono K, Azuma N. Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel RS1 mutation. *American Journal of Ophthalmology Case Reports* 2016 [Epub ahead of print]
11. Okamoto-Uchida Y, Yu R, Miyamura N, Arima N, Ishigami-Yuasa M, Kagechika H, Yoshida S, Hosoya T, Nawa M, Kasama T, Asaoka Y, Alois RW, Elling U, Penninger JM, Nishina S, Azuma

- N, Nishina H. The mevalonate pathway regulates primitive streak formation via protein farnesylation. *Scientific Reports* 2016;6:37697.
12. Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile retinoschisis evaluated by en-face optical coherence tomography. *Graefes Archive Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016 Nov 16. [Epub ahead of print]
13. Gocho K, Akeo K, Itoh N, Kameya S, Hayashi T, Katagiri S, Gekka T, Ohkura Y, Tsuneoka H, Takahashi. High-Resolution adaptive optics retinal image analysis at early stage central areolar choroidal dystrophy with PRPH2 mutation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47, 1115-1126.
14. Katagiri S, Nishina S, Yokoi T, Mikami M, Nakayama Y, Tanaka M, Azuma N. Retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. *Scientific Reports* 2016 in press.