

18. 視覚科学研究室

室長（医長）：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。さらに最近ヒトおよびマウスの iPS 細胞・ES 細胞から網膜ミュラー細胞を作製することに世界で初めて成功した。

6. 現在重点的に進めている研究

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たトランスレーショナルリサーチ

- ①遺伝性疾患患者由来細胞から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を解明
- ②神経保護薬と神経再生薬をヒト視神経培養細胞系を用いて効率よく評価し、創薬を行う。
- 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

2) 新規の網膜・視神経の形成に関わる遺伝子の研究

新規疾患を発見し、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。この遺伝子は脳と眼の形成に重要な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。

【2018 年研究業績】

Hosono K, Nishina S, Yokoi T, Katagiri S, Saitsu H, Kurata K, Miyamichi D, Hikoya A, Mizobuchi K, Nakano T, Minoshima S, Fukami M, Kondo H, Sato M, Hayashi T, Azuma N, Hotta Y. Molecular Diagnosis of 34 Japanese Families with Leber Congenital Amaurosis Using Targeted Next Generation Sequencing. *Sci Rep.* 2018 May 29;8(1):8279. doi: 10.1038/s41598-018-26524-z.

Takahashi M, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 2018; 62: 63-67.

Yokoi T, Katagiri S, Hiraoka M, Nakayama Y, Hosono K, Hotta Y, Nishina S, Azuma N. Atypical form of retinopathy of prematurity with severe fibrovascular proliferation on the optic disc region.

Retina, 2018; 38:1605-1612.

Hirayama J, Alifu Y, Hamabe R, Yamaguchi S, Tomita J, Maruyama Y, Asaoka Y, Nakahama K, Tamaru T, Takamatsu K, Takamatsu N, Hattori A, Nishina S, Azuma N, Kawahara A, Kume K, Nishina H. The clock components *Period2*, *Cryptochrome1a*, and *Cryptochrome2a* function in establishing light-dependent behavioral rhythms and/or total activity levels in zebrafish. *Sci Rep* 2018, in press

Yoshida T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma *Am J Ophthalmol Case Reports* 2018; DOI 10.1016/j.ajoc.2018.12.002

【2017 年研究業績】

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. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2016; ;5:76-80. doi: 10.1016/j.ajoc.2016.12.009. eCollection 2017 Apr.

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 Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255:719-723.

Katagiri S, Nishina S, Yokoi T, Mikami M, Nakayama Y, Tanaka M, Azuma N. Retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. *Sci Rep.* 2017 Feb 16;7:42480. doi: 10.1038/srep42480.

Ozawa H, Yamane M, Inoue E, Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Long-term surgical outcome of conventional trabeculotomy for childhood glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2017;61:237-244.

Nishina S, Katagiri S, Nakazawa A, Kiyotani C, Yokoi T, Azuma N. Atypical intravitreal growth of retinoblastoma with a multi-branching configuration. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2017; 7: 4-8.

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 Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255:719-723.19-723

Yokoi T, Tanaka T, Matsuzaka E, Tamalu F, Watanabe S, Nishina S, Azuma N. Effects of neuroactive agents on axonal growth and pathfinding of retinal ganglion cells generated from human stem cells. *Sci Rep .* 2017 Dec 1;7(1):16757. doi: 10.1038/s41598-017-16727-1.

【2016 年研究業績】

Yokoi T, Nishina S, Fukami M, Ogata T, Hosono K, Hotta Y, Azuma N. Genotype-Phenotype Correlation of the *PAX6* Gene Mutations in Aniridia. *Hum Genome Var* 2016;3:15052.

Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. The role of vitreoretinal traction in the pathogenesis of maculopathy associated with optic disc pits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254:1859-1860.

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. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2016;57:3348-3359.

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.

Katagiri S, Yokoi T, Mikami M, Nishina S, Azuma N. Outer retinal deformity detected by optical coherence tomography in eyes with foveal hypoplasia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 254:2197-2201.

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. *Sci Rep.* 2016;6:30523.

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. *Sci Rep* 2016;6:37697.

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. *Doc Ophthalmol.* 2016;133:145-149.

【研究費獲得状況】

2017年度

成育医療研究開発費（28-2）（代表 東範行）

遺伝解析とヒト iPS 細胞由来視神経細胞を用いた小児の視神経障害の病態と治療の研究
12,000,000 円

成育医療研究開発費（26-2）：深見班（分担 東範行）

成育希少疾患の症例登録と遺伝学的診断に関する研究
300,000 円

基盤研究A（代表 東範行）

多能性幹細胞から自己組織化による網膜神経節細胞と機能を持つ神経線維の分化誘導
10,800,000 円

基盤研究A（分担 田中卓）

多能性幹細胞から自己組織化による網膜神経節細胞と機能を持つ神経線維の分化誘導
1,000,000 円

基盤研究B：世古班（分担 東範行）

網膜変性疾患に対する網膜再生分化の技術を応用した新規治療の開発

300,000 円

基盤研究C：堀田班（分担 東範行）

わが国の希少・未診断眼疾患患者に対する地域網羅的な診療体制の構築と診断法の開発

200,000 円

基盤研究C（代表 仁科幸子）

周期的斜視原因遺伝子同定の試み

1,200,000 円

基盤研究C：細野班（分担 横井匡）

テーラーメイド医療に向けた先天性視覚障害患者に対する診断プログラム開発と臨床応用

50,000 円

基盤研究C（代表 田中卓）

網膜黄斑部の形成および特性に関与する遺伝子の探索

1,400,000 円

若手研究B（代表 横井匡）

ヒト幹細胞から誘導された網膜神経節細胞の発生に関する研究

1,600,000 円

挑戦的研究（萌芽）（代表 松坂恵美子）

遺伝性視神経・網膜硝子体疾患の遺伝学的解析

2,500,000 円

厚労科研費：山下班（分担 東範行）

網膜脈絡膜・視神経委縮症に関する調査研究

400,000 円

厚労科研費：西田班（分担 東範行）

角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究

600,000 円

厚労科研費：松永班（分担 仁科幸子）

先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究

250,000 円

厚労科研費：小崎班（分担 仁科幸子）

先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究

800,000 円

AMED（代表 東範行）

難治性遺伝性視神経症に対するヒト多能性幹細胞由来視神経細胞を用いた神経保護薬の創薬

12,300,000 円

AMED：岡班（分担 仁科幸子）

乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング等の効果的実施に関する研究

500,000 円

受託研究（富山開発）（分担 東範行）

再生医療研究による富山湾海洋深層水等張液を利用した研究用細胞培養液開発および高機能化粧品開発

2,500,000 円

2018 年度

成育医療研究開発費（28-2）（代表 東範行）

遺伝解析とヒト iPS 細胞由来視神経細胞を用いた小児の視神経障害の病態と治療の研究

13,575,000 円

成育医療研究開発費（26-2）：深見班（分担 東範行）

成育希少疾患の症例登録と遺伝学的診断に関する研究

150,000 円

成育医療研究開発費（30-23）（代表 仁科幸子）

小児の視能機能に対する ICT の影響に関する研究

1,650,000 円

基盤研究 B：世古班（分担 東範行）

網膜変性疾患に対する網膜再生分化の技術を応用した新規治療の開発

300,000 円

基盤研究C：堀田班（分担 東範行）

わが国の希少・未診断眼疾患患者に対する地域網羅的な診療体制の構築と診断法の開発

200,000 円

基盤研究C（代表 仁科幸子）

周期的斜視原因遺伝子同定の試み

1,200,000 円

基盤研究C：細野班（分担 横井匡）

テーラーメイド医療に向けた先天性視覚障害患者に対する診断プログラム開発と臨床応用

50,000 円

基盤研究C（代表 田中卓）

網膜黄斑部の形成および特性に関与する遺伝子の探索

1,400,000 円

若手研究B（代表 横井匡）

ヒト幹細胞から誘導された網膜神経節細胞の発生に関する研究

1,600,000 円

挑戦的研究（萌芽）（代表 松坂恵美子）

遺伝性視神経・網膜硝子体疾患の遺伝学的解析

2,500,000 円

厚労科研費：山下班（分担 東範行）

網膜脈絡膜・視神経委縮症に関する調査研究

400,000 円

厚労科研費：西田班（分担 東範行）

角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究

600,000 円

厚労科研費：松永班（分担 仁科幸子）

先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究

250,000 円

厚労科研費：小崎班（分担 仁科幸子）

先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究

800,000 円

厚労科研費：岡班（分担 仁科幸子）

身体的・精神的・社会的 (biopsychosocial) に健やかな子どもの発達を促すための切れ目
ない保健・医療体制的提供のための研究

500,000 円

AMED（代表 東範行）

難治性遺伝性視神経症に対するヒト多能性幹細胞由来視神経細胞を用いた神経保護薬の創
薬

12,300,000 円

AMED（代表 東範行）

乳幼児期に発症する疾患・障害の早期発見と予防的支援手法に関する研究開発-視覚障害に
ついて

4,676,924 円