

特集

網膜色素変性の治療

序 論

飯島裕幸*

「網膜色素変性は遺伝性で進行性の網膜の病気です。進行が速いと寿命のある間に失明することもあります。現在のところ有効な治療はありません。」網膜色素変性の診断がついた後、患者さんにはこのような歯がゆい説明を長年繰り返してきました。しかし2017年の日本眼科学会評議員会指名講演、「眼科のトランスレーショナルリサーチ」で2名の演者が網膜色素変性を取り上げるなど、近年、本症をターゲットとした遺伝子治療、再生移植医療、人工網膜など、多くの治療研究が世界中で急速に進歩しています。その結果、本症で失われた視覚を取り戻す治療が現実的になってきました。そこで、本特集では患者さんから治療の進捗状況を尋ねられることも多い実地医科の先生方の参考となるよう最新の情報をお届けいたします。

最初に既存薬剤による網膜色素変性の薬物治療についてまとめていただきました。古くから使用されている内服薬のアダプチノール以外に、ビタミンA、DHA(ドコサヘキサエン酸)、ルテインなどのサプリメントや既存薬であるカルシウム拮抗薬のニルバジピン、緑内障点眼薬のイソプロピル ウノプロストン、抗てんかん薬のバルプロ酸などについての治療研究では、プラセボ群を設定し、視野感度や網膜電図振幅の数値視標を用いて

統計学的に有用性を検討した研究結果が報告されています。

遺伝病である網膜色素変性の治療を考えるうえで、原因となる遺伝子異常による発症のメカニズムを理解することは重要です。前述の評議員会指名講演で、池田康博氏¹⁾とともに網膜色素変性のトランスレーショナルリサーチについて講演した辻川元一氏²⁾は、これまで報告されている80以上の本症の遺伝子異常の病態への関与を、①光受容反応関連、②ビタミンA代謝関連、③視細胞の構造蛋白、④視細胞内節と外節をつなぐ線毛(シリア)の構造や細胞内輸送関連、⑤細胞間接着やシグナル経路関連、⑥スプライシング関連の6つに分類しました。それぞれの機能の破綻がどのようにして共通の視細胞死につながるのか、今後の解明による本症の根本的な治療法の開発が期待されます。また杆体の大多数が死滅した後、錐体視細胞までが何故死滅するのかは、本症患者が最終的に失明に至る過程を阻止するうえで重要です。その点について最近明らかになった興味ある研究成果についても触れています。

遺伝子治療は対象患者さんでの原因となる遺伝子変異が明らかな場合、その変異によって欠乏する蛋白の補充、あるいは異常蛋白質の鎮静化や破壊によって疾病の進行を抑えることが主目的で、現在世界中で10を超える治療研究が進行中です。

*Hiroyuki IJIMA 山梨大学大学院総合研究部眼科学

この戦略は実用的な視機能がある程度残存している時期の患者が主な対象となり、末期の患者が対象の再生移植医療や人工網膜の治療とは異なります。例外は視細胞が死滅した後も多数残る網膜神経節細胞にチャンネルロドプシンを発現させる遺伝子治療で、本特集では別項で解説いただいています。

網膜の再生移植医療は多能性幹細胞であるES細胞やiPS細胞由来の培養網膜細胞を患者さんの目に移植するもので、2つの戦略があります。第一は枯渇した視細胞や網膜色素上皮細胞を補充する目的、第二は移植した培養網膜細胞から分泌される神経保護因子によって、残存するホスト視細胞の変性進行を抑制する目的です。第一の戦略は多数存在する網膜色素変性の原因遺伝子の違いによらず適応できます。ヒト由来の視細胞を含む立体網膜組織を視細胞が枯渇した網膜色素変性のモデル動物に移植して、ホストの神経細胞との間のシナプス形成、およびホスト側での視覚反応を確認する実験成果が既に得られています。第二の戦略では原因遺伝子によっては効果が期待できない可能性もあり、原因遺伝子が特定された一部の網膜色素変性への移植治療研究が始まっています。

網膜では視細胞で受容した視覚情報を電気信号に変換して双極細胞や神経節細胞に伝え、その情報が視路を経由して脳に伝わり視覚となります。人工網膜の原理は視細胞が失われても残る網膜内層の神経細胞を電気刺激して、疑似視覚であるフォスフェンにて視覚を回復させるものです。電気刺激を与える移植電極の位置によって網膜前、網膜下、脈絡膜上の3つのタイプに分類され、いずれも既に臨床応用されています。ただしその解像度は人工網膜の電極の数に依存するため、現時

点では最高でも0.04の視力にとどまっています。

網膜の視細胞で発現しているロドプシンは受容した光信号をトランスデューシンに伝え、PDEによるcGMPの分解によって外節に存在するカチオンチャンネルを閉じます。一方、藻類から発見されたチャンネルロドプシン(ChR)は光受容とイオンチャンネルの開閉の両作用をひとつの分子で行う膜蛋白で多くの種類があります。2005年以後発展したオプトジェネティクスはChR蛋白の遺伝子を脳の神経細胞に遺伝子導入し、光で脳の特定部位の神経活動をリアルタイムにコントロールする技術で、実験動物を用いる脳科学を大きく進歩させました。眼科領域では、網膜色素変性で視細胞が死滅した後も十分な数が残る網膜神経節細胞にChR蛋白を発現させて視覚を回復する臨床研究が進行中です。

網膜色素変性自体の治療は現在開発途上ですが、その合併症である黄斑浮腫や白内障は既存の治療で対応できます。黄斑浮腫は白内障手術とは無関係に一定割合でみられ視力に影響しますが、網膜色素上皮のポンプ機能を高める炭酸脱水酵素阻害剤の投与で軽減できる症例が少なくありません。しかも内服だけでなく点眼でも効果があるので試してみるべきでしょう。また本症の特に若年者で、網膜病変ではなく白内障によって視力低下がみられる症例では積極的に白内障手術を勧めるべきと考えられます。

文献

- 1) 池田康博：網膜色素変性の治療法開発を目指して—これまでの軌跡と未来への挑戦。日眼会誌 122：200-22, 2018
- 2) 辻川元一：遺伝学から光を当てて。日眼会誌 122：180-99, 2018

*

*