

眼 科 学

1 構 成 員

	平成20年3月31日現在
教授	1人
准教授	1人
講師（うち病院籍）	2人（2人）
助教（うち病院籍）	5人（4人）
助手（うち病院籍）	0人（0人）
特任教員（特任教授，特任准教授，特任助教を含む）	0人
医員	3人
研修医	1人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	2人（0人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	6人
合 計	21人

助教（病院籍）に休職者含む

2 教員の異動状況

- 堀田 喜裕（教授）（H12. 5. 1～現職）
- 佐藤 美保（准教授）（H14. 7. 1～19. 3. 31 助教授；19. 4. 1～現職）
- 小出 健郎（講師）（～H18. 9. 30助手，H18. 10. 1以降現職）
- 浅井 竜彦（講師）（H16. 12. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～9. 30助手，H19. 10. 1～現職）
- 朝岡 亮（助教）（H15. 1. 1～H18. 6. 30助手；H18. 7. 1以降休職，H19. 4. 1～現職（休職中）
- 野寄 清美（助教）（H19. 1. 1～19. 3. 31 助手；H19. 4. 1～H19. 8. 31）
- 丸山 友香（助教）（H19. 4. 1～現職）
- 須網 政浩（助教）（H18. 7. 1～19. 3. 31 助手；19. 4. 1～現職）
- 若松 芳恵（助教）（H18. 10. 1～19. 3. 31 助手；19. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成19年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	9編（2編）
そのインパクトファクターの合計	21.90
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編

(3) 総説数 (うち邦文のもの)	5編 (5編)
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数 (うち邦文のもの)	12編 (12編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	1編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	0

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Asai T, Choi BK, Kwon PM, Kim WY, Kim JD, Vinay DS, Gebhardt BM, Kwon BS (2007) Blockade of the 4-1BB (CD137)/4-1BBL and/or CD28/CD80/CD86 costimulatory pathways promotes corneal allograft survival in mice. *Immunology* 121(3): 349-358.
2. Kawano T, Wang C-X, Hotta Y, Sato M, Iwata-Amano E, Hikoya A, Fujita N, Koyama N, Shirai S, Azuma N, Ohtsubo M, Shimizu N, Minoshima S (2007) Three novel mutations of the PAX6 gene in Japanese aniridia patients. *J Hum Genet* 52:571-574.
3. Obana A, Hiramitsu T, Gohto Y, Ohira A, Mizuno S, Hirano T, Bernstein PS, Fujii H, Iseki K, Tanito M, Hotta Y (2008) Macular carotenoid levels of normal subjects and age-related maculopathy patients in a Japanese population. *Ophthalmology* 115:147-157.
4. Wang C-X, Nakanishi N, Ohishi K, Hikoya A, Koide K, Sato M, Nakamura M, Hotta Y, Minoshima S (2008) Novel *RDH5* mutation in family with mother having fundus albipunctatus and three children with retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genetics* 29: 29-32.
5. 佐藤美保 (2008) 間欠性外斜視 小児の両外直筋後転術. *眼臨紀* 1: 47-50.
6. 浅野麻衣, 正木勢津子, 稲垣理佐子, 彦谷明子, 堀田喜裕, 佐藤美保 (2008). 液晶視力表システムチャートSC-2000の臨床評価. *眼臨紀* 1: 60-63.

インパクトファクターの小計 [9.91]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Achilles K, Okabe A, Ikeda M, Shimizu-Okabe C, Yamada J, Fukuda A, Luhmann HJ, Kilb W (2007) Kinetic properties of Cl^- uptake mediated by Na^+ -dependent K^+ - $2Cl^-$ cotransport in immature rat neocortical neurons. *J Neurosci* 27:8616-8627.
2. Vinay DS, Kim JD, Asai T, Choi BK, Kwan BS (2007) Absence of 4-1BB gene function exacerbates lacrimal gland inflammation in autoimmune-prone MRL-*Fas^{lpr}* mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48(10):4608-4615.
3. Tosaka K, Mashima Y, Funayama T, Ohtake Y, Kimura I, the Glaucoma Gene Research Group (2007) Association between open-angle glaucoma and gene polymorphism for heat-shock protein 70-1. *Jpn J Ophthalmol* 51: 417-423.

インパクトファクターの小計 [11.99]

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 佐藤美保 (2007) 頭頸部の症候 目つきがおかしい. 小児科診療 70 増刊号 364-367.
2. 佐藤美保 (2007) 結膜切開と縫合. 眼科手術 20(4) 518-519.
3. 浅井竜彦, 中神哲司 (2007) 最近経験したアカントアメーバ角膜炎 2 症例. 静岡県眼科医会報 vol. 24, 3-10.
4. 丸山友香, 佐藤美保 (2007) 思春期の眼科疾患. 小児内科 39: 1408-1411.
インパクトファクターの小計 [0.00]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 平岡満里, 橋本有紀子, 渋谷英敏, 吉川眞男, 佐藤美保: 眼筋機能測定装置「Diplomet Ver 1.0」あたらしい眼科 24(6) 787-789.
インパクトファクターの小計 [0.00]

(4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 堀田喜裕 (2007) 眼科における遺伝病 [坪田一男, 大鹿哲郎編 Text眼科学 315-321], 南山堂, 東京.
2. 堀田喜裕 (2007) まず家系図を書こう [佐藤美保, 黒坂大次郎編 眼科インストラクションコース12, 小児の眼疾患診療まるごとマスター 168-172], メジカルビュー社, 東京.
3. 堀田喜裕 (2007) 遺伝相談に必要な知識 [島崎潤, 後藤浩編 眼科診療便利手帳 改訂第2版 387], 診断と治療社, 東京.
4. 佐藤美保 (2007) 眼球運動, 斜視, 弱視 [坪田一男, 大鹿哲郎編 Text眼科学 115-126], 南山堂, 東京.
5. 佐藤美保, 黒坂大次郎 (2007) 眼科インストラクションコース12, 小児の眼疾患診療まるごとマスター, メジカルビュー社, 東京.
6. 佐藤美保 (2008) 加齢と眼の病気 検診で早期発見が大切 [静岡新聞社編 輝いて生きる 長寿社会の健康学 74-79], 静岡新聞社, 静岡.
7. 佐藤美保 (2007) 臨床研究の楽しさ. [中澤満編 眼科専門医に必要な「全身疾患と眼」のすべて 臨眼 増刊号 45], 医学書院, 東京.
8. 小出健郎 (2007) 治療の基本! 未熟児網膜症に光凝固治療をしよう [佐藤美保, 黒坂大次郎編 眼科インストラクションコース12, 小児の眼疾患診療まるごとマスター 140-143], メジカルビュー社, 東京.
9. 西村香澄, 嘉鳥信忠 (2007) 先天内反(睫毛内反, 眼瞼内反)を治療しよう [佐藤美保, 黒坂大次郎編 眼科インストラクションコース12, 小児の眼疾患診療まるごとマスター 26-31], メジカルビュー社, 東京.
10. 丸山友香, 佐藤美保 (2007) 斜視 [野村耕治編 患児と親へのよりよい対応のために 子どもの目の病気とケア 眼科ケア2007年夏季増刊 34-41], MCメディカ出版, 吹田.
11. 彦谷明子, 佐藤美保 (2006) 成長期における屈折の変化 [坪田一男編 眼科プラクティス 9 屈折矯正完全版 211-216], 文光堂, 東京.

12. 稲垣理佐子, 正木勢津子, 浅野麻衣 (2007) ゴールドマン視野検査 [坪田一男, 根岸一乃編 眼科ケア2007年冬季増刊 手順とポイントが写真でわかる眼科検査の進めかた 145-165], MC メディカ出版, 吹田.

(5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 若松芳恵, 浅井竜彦, 小出健郎, 青島真一, 堀田喜裕, 藤澤朋幸, 杉山憲嗣, 阪原晴海 (2007) ^{123}I -IMP SPECT陽性の転移性毛様体腫瘍の1例. 臨眼 61(8) 1475-1480.

インパクトファクターの小計 [0.00]

4 特許等の出願状況

	平成19年度
特許取得数 (出願中含む)	0件

5 医学研究費取得状況

	平成19年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件 (160万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	1件 (518.4万円)
(5) 受託研究または共同研究	2件 (36万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	5件 (350万円)

(1) 文部科学省科学研究費

王 春霞 (代表者) 若手研究B 網膜錐体細胞における色覚オプシン遺伝子の排他的発現機構の分子遺伝学的解析

(4) 財団助成金

朝岡 亮 (代表者) 独立行政法人日本学術振興会特定国派遣研究者 新しい難治緑内障群の画像診断装置による検出法および遺伝子学的解析

(5) 受託研究または共同研究

堀田喜裕 レミケード点滴静注用100 使用成績調査 田辺三菱製薬株式会社 18万円
(平成19年4月12日契約開始)

堀田喜裕 レミケード点滴静注用100 使用成績調査 田辺三菱製薬株式会社 18万円
(平成20年2月7日契約開始)

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	14件
(2) シンポジウム発表数	1件	16件
(3) 学会座長回数	0件	9件
(4) 学会開催回数	0件	9件
(5) 学会役員等回数	2件	12件
(6) 一般演題発表数	3件	

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

Sato M: Pupillary constriction of patients with intermittent exotropia before and after strabismus surgery. The 7th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium, Taegu, December 7, 2007.

5) 一般発表

ポスター発表

Maruyama Y, Mikawa S, Sasaki T, Hotta Y, Sato K : BMP4 expression in the developing rat retina. ARVO, Fort Lauderdale, USA, May 7, 2007.

Hikoya A, Hotta Y, Sato M : Pupillary constriction of patients with intermittent exotropia before and after strabismus surgery. 31st Meeting of the European Strabismological Association, Myconos, Greece, May 20, 2007.

Ohtsubo M, Hosono K, Wang C-X, Hotta Y, Minoshima S : Myocillin interacting proteins: Screening of a human retina yeast two hybrid cDNA library. The 57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, USA, October 26, 2007.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

堀田喜裕 第28回東海緑内障の会 7月, 名古屋

2) 学会における特別講演・招待講演

堀田喜裕 (2007) 遺伝性眼疾患と遺伝子, 京都府眼科医会夏季集談会, 8月, 京都.

堀田喜裕 (2008) 身近な眼疾患, 浜医大の健康科学セミナー, 2月, 浜松.

佐藤美保 (2007) 小児の眼科検査の進め方, 第77回九州眼科学会, 5月, 宮崎.

佐藤美保 (2007) 小児網膜病変と斜視, 第77回網膜病変談話会, 5月, 東京.

佐藤美保 (2007) 斜視と画像診断, 東京大学眼科茶話会, 5月, 東京.

佐藤美保 (2007) 成人の斜視, 第58回東京女子医大臨床談話会, 6月, 東京.

佐藤美保 (2007) よくある斜視の診断と治療, 東濃眼科医会研究会, 7月, 多治見.

佐藤美保 (2007) 斜視治療の現状, 第15回房総眼科フォーラム, 9月, 鴨川.

- 佐藤美保 (2007) 弱視治療の最前線, 第61回日本臨床眼科学会, 10月, 京都.
- 佐藤美保 (2007) 加齢と眼の病気 市民公開講座, 浜松医科大学公開講座, 10月, 浜松.
- 佐藤美保 (2007) 「疲れ眼」について, ライフサイエンス研究会, 12月, 浜松.
- 尾花明 (2008) 光線力学療法 of 正常組織への影響, 第31回日本眼科手術学会, 2月, 横浜.
- 小出健郎 (2007) 小切開硝子体手術時代の考え方 — in vivoスタディへの挑戦 —, 第24回遠州眼科医会集談会, 11月, 浜松.
- 浅井竜彦 (2007) 角膜について, 千寿製薬(株) 講演会, 2月, 浜松.

3) シンポジウム発表

- 堀田喜裕, 中村誠, 近藤峰生 (2007) 眼科診療に必要な網膜変性の知識 — 診療スタンダード —, 第61回日本臨床眼科学会, 10月, 京都, インストラクションコース.
- 佐藤美保 (2007) 乳児内斜視, 第111回日本眼科学会総会, 4月, 大阪.
- 佐藤美保 (2007) 間欠性外斜視 小児の両外直筋後転術, 第63回日本弱視斜視学会第32回日本小児眼科学会, 6月, 名古屋.
- 佐藤美保 (2007) 基礎からの斜視・弱視 — 症例に基づく検討会 — 第45回北日本眼科学会, 7月, 新潟, インストラクションコース.
- 佐藤美保 (2007) 斜視と瞳孔反応, 第1回神経眼科手術セミナー, 9月, 浜松.
- 佐藤美保 (2007) 斜視, 第61回日本臨床眼科学会, 10月, 京都.
- 佐藤美保, 杉山能子, 大庭正裕, 矢ヶ崎悌司 (2007) 目からウロコの不同視弱視 — 最新情報を学ぼう —, 第61回日本臨床眼科学会, 10月, 京都, インストラクションコース.
- 佐藤美保 (2008) 高齢者の斜視手術の合併症 第31回日本眼科手術学会, 2月, 横浜.
- 青島明子 (2007) 浜松医大におけるロービジョン外来の現状, 網膜色素変性症協会第7回静岡支部定期総会, 6月, 静岡.
- 青島明子, 稲垣理佐子 (2007) 小児の疾患の発見 検診に基づいて, 平成19年度視覚障害支援研修会, 6月, 浜松.
- 青島明子 (2007) 眼科医学の基礎知識, 平成19年度市町障害福祉担当職員研修会, 10月, 浜松.
- 青島明子 (2007) 眼科医学の基礎知識, 平成19年度市町障害福祉担当職員研修会, 11月, 三島.
- 青島明子 (2008) 乳幼児期における視覚の発達と眼科疾患について, 乳幼児期発達指導研修会 2月, 浜松.
- 須藤希実子 (2008) 誰もがなる白内障, 20人に1人の緑内障, 遠州総合病院市民公開講座, 3月, 浜松.
- 彦谷明子 (2008) 小児眼科, 斜視, 弱視について, 静岡県眼鏡商業協同組合青年部講演会, 3月, 静岡.
- 稲垣理佐子 (2008) 視覚障害について, 第2回福祉教育, 1月, 雄踏.

4) 座長をした学会名

堀田喜裕 第111回日本眼科学会
 第28回東海緑内障の会
 第7回臨床遺伝研究会

佐藤美保 第111回日本眼科学会
 第63回日本弱視斜視学会 第32回日本小児眼科学会合同学会
 第45回北日本眼科学会
 第43回日本眼光学学会
 第61回日本臨床眼科学会
 第31回日本眼科手術学会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

堀田喜裕 日本眼科学会 評議員 プログラム委員
 堀田喜裕 日本神経眼科学会 評議員
 堀田喜裕 日本遺伝子診療学会 評議員
 堀田喜裕 静岡県アイバンク 理事長
 堀田喜裕 静岡県小児眼科研究会 代表
 佐藤美保 国際斜視学会 理事
 佐藤美保 日本眼科学会 評議員 プログラム委員
 佐藤美保 日本小児眼科学会 理事
 佐藤美保 日本弱視斜視学会 常任理事
 佐藤美保 日本眼光学学会 理事 学会誌編集委員
 佐藤美保 日本眼科手術学会 プログラム委員
 小出健郎 静岡県眼科医会 理事
 小出健郎 遠州眼科医会 幹事

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリース数は除く）	0件	2件

(2) 外国の学術雑誌の編集

堀田喜裕 Ophthalmic Genetics（米国）Editorial Board, Pub Med/Medline 登録あり
 佐藤美保 J of AAPOS（米国小児眼科斜視学会，米国）Editorial Board, Pub Med/Medline登録あり IF 0.75

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース

堀田喜裕 Jpn J Ophthalmol（日本）6回
 Tohoku J Exp Med（日本）1回
 J Hum Genet（日本）1回

佐藤美保 Jpn J Ophthalmol（日本）2回

9 共同研究の実施状況

	平成19年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	3件
(3) 学内共同研究	2件

(2) 国内共同研究

寺崎浩子, 中村 誠 (名古屋大学医学部眼科) 眼科領域の遺伝性疾患の遺伝子型と表現型の関連についての研究

真島行彦 (慶應義塾大学医学部眼科) 高齢化に伴う失明疾患関連遺伝子多型とオーダーメイド医療への活用

東 範行 (国立生育医療センター眼科) 小児・若年者の難治性網膜疾患の原因と治療に関する研究

(3) 学内共同研究

蓑島伸生 (光量子医学研究センター) 眼科領域の遺伝性疾患の分子遺伝学的研究

佐藤康二 (解剖学第一) 眼の発生に関わる遺伝子の研究

10 産学共同研究

	平成18年度
産学共同研究	4件

1. 浜松ホトニクス株式会社「光測定技術の眼科への応用」
2. 中小企業地域新生コンソーシアム研究開発事業「光学薄膜技術と色覚理論の融合による機能性分光フィルタの開発」
3. 株式会社ニデック「液晶視力表の臨床評価」
4. コーワ株式会社：手持ちフォトリットの商品化開発協力 株式会社ライト製作所：ハンディレフの商品化開発協力

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 眼科領域の遺伝性疾患の遺伝子型と表現型の関連についての研究

(目的) 眼科領域の遺伝性眼疾患について遺伝子異常と臨床像の関連を明らかにする。

(概要) インフォームドコンセント取得後, 患者末梢血よりDNAを抽出して, 原因遺伝子のエクソン領域をPCR法で増幅し, 塩基配列を解析した。個々のアレルの解析のためにPCR産物のクローニングも行った。無虹彩症患者4家系について, PAX6遺伝子を解析した。全家系で異なる変異(474delC, 786ins10, 678del11, 572delAATCins14)を認めた。474delC以外は新規変異であった。572delAATCins14については, 変異発生機構との関係を示唆する塩基配列上の特徴を見出した。また, 同変異の症例は脊椎異常, 鎖肛等を伴うVATER連合を併発していた。母親に眼底白点症,

3人の子供に網膜色素変性症を認めた1家系について、眼底白点症の原因遺伝子RDH5を解析した。母親と長女でc.689CT>GG (Pro230Arg)変異を、母親と長男、次女でc.928C>GAAG (Leu310GluVal)変異を認めた。前者は新規変異であった。2塩基連続の置換によるミスセンス変異は非常に稀である。母親はRDH5遺伝子の複合ヘテロ変異による眼底白点症と解釈できるが、子供の網膜色素変性症の原因は不明である。

(研究担当者) 堀田喜裕, 佐藤美保, 小出健郎, 彦谷明子, 王春霞

2. 斜視手術方法の改善

(目的) アジャスタブル手術の開発と成績を検討する。

(概要) アジャスタブル手術は、手術成績を改善する可能性があるが、手術操作が煩雑であること、実際には、アジャスタブルをおこなわなくても良い症例がしばしばあることが知られている。そこで、アジャスタブル手術を応用した方法を考案した。この方法を用いることによって手術成績の改善の程度を検討した。

方法は、2本の糸を手術対象の筋に通糸し、一本は予定した術量の位置にしっかりと固定する。残りの1本は、筋の付着部に通糸し、結膜上へ残し、翌日の調節に用いる。翌日に、眼位を確認したのち、調節の必要がないと判断した場合には、2本目の糸は切除する。もし、前転したいときには、2本目の糸を引くことによって、筋を移動させる。もし、後転を追加したい場合には、1本目の糸を切り、通常の調節糸法と同様に調節する。

この方法によって、38症例で手術を行い、翌日に調節が必要と判断されたものは、12例約30%であった。調節によって、術後の複視がなくなったものが36例で94.7%の成功率であった。

全例で調節糸法を行う必要はないこと、通常の調節糸法よりも、簡便な方法であること、術後の後期過矯正を予防できる方法であることなどの利点を示した。

(研究担当者) 佐藤美保, 土屋陽子, 彦谷明子

3. 術後斜視の検討

(目的) 内斜視術後に見られるSlipped muscleに関する研究。

(概要) 内斜視術後、数年～数十年経過したのちに、続発外斜視で受診し、手術を受ける症例に対して、過去に操作された内直筋の強膜への付着状況を検討した。

2005年4月から2008年3月に内斜視術後外斜視に手術を行った17症例のうち、内直筋を露出した症例13例を手術記録から、slipped muscleを認めた6例(SM(+))とそうでない7例(SM(-))に分けた。SM(+)群とSM(-)群の初回手術時年齢は6.5歳(2-13)と5.3(1-18)歳(p=0.31)、再手術時年齢は43.5(8-70)歳と34.7(13-61)歳(p=0.28)、近見斜視角は60.8±27.5PDと42.1±8.1PD(p=0.38)と有意差はなかったが、内転制限は-1.8と-0.71(p=0.027)で差が見られた。角膜輪部から組織の付着部までの距離は7.3±2.6mmと11.4±1.0mm(p=0.0038)とSM(-)で長かったが、角膜輪部から内直筋実質までの距離は14.2±2.3mmと11.4±1.0mmとSM(+)群で長かった(p=0.021)。SM(+)群はSM(-)群に比べ、内転制限が強い以外に有意な術前所見は見つからなかった。輪部から強膜への組織の付着までの距離がSM(-)群で有意に長いことから、SM(-)群は初回手術での後転量が大きかったと推察された。

(研究担当者) 佐藤美保, 彦谷明子, 土屋陽子, 小出友香

4. 25G硝子体手術の検討

(目的) 25G硝子体手術による裂孔原性網膜剥離の臨床成績を検討する。

(概要) 2005年12月から2006年7月まで当院において初回裂孔原性網膜剥離治療として連続的に25G硝子体手術を施行した18例18眼をレトロスペクティブに検討した。ただし剥離裂孔, 40歳未満の症例は除外した。原則として, 周辺部硝子体切除は裂孔および格子状変性周囲のみとし, 光凝固は術後に施行した。強膜創は縫合しなかった。平均年齢51.9歳。平均経過観察期間3.7ヶ月。術前: 有水晶体眼 (18眼), 原因裂孔位置 (上方14眼・下方4眼), 剥離範囲 (1象限以内7眼・2象限9眼・3象限1眼・全剥離1眼)。術中: 白内障同時手術 (2眼), 強膜圧迫 (9眼), 意図的円孔作製 (7眼), 術中光凝固 (1眼), 医原性裂孔 (2眼), 強膜創縫合 (0眼)。術後: 新裂孔 (2眼)。低眼圧 (6眼) および硝子体出血 (2眼) は自然軽快した。初回復位率100%であった。対側眼の強膜内陥術 (1例) または20G硝子体手術 (1例) の既往患者から, 25G硝子体手術は疼痛と手術時間の点で良好という評価を得た。慎重に適応を選ぶべきであるが, 裂孔原性網膜剥離に対する初回手術として25G-PPVが有用な術式である可能性が示唆された。

(研究担当者) 小出健郎, 須網政浩

5. シェーグレン症候群モデルマウスにおける4-1BB補助刺激分子に関する研究

(目的) シェーグレン症候群モデルマウスを用いて4-1BB補助刺激分子の有無による疾患の重症度の差異について検討し自己免疫疾患のメカニズムを検討する。

(概要) MRL/MPJ-*Tnfrslpr/Tnfrslpr* (*lpr*) マウスは, 出生後から涙腺に炎症を引き起こし, ヒトのシェーグレン症候群に類似した疾患のモデルマウスとして知られている。一方で4-1BBはtumor necrosis factor receptor (TNFR) ファミリーで, T細胞補助刺激分子の一つとして知られていて, 4-1BB補助刺激はCD8-T細胞の増殖と維持に重要であると同時に, CD4-T細胞によるIL-2の産生を促進する働きを持っている。4-1BBノックアウトマウス (4-1BB^{-/-}) と*lpr*マウスを掛合わせることで*lpr*/4-1BB^{-/-}マウスを作成した。その後, 通常の*lpr*マウス (*lpr*/4-1BB^{+/+}) とシェーグレン症候群における涙液量の違いを発育期間で比較検討した。併せて涙腺の炎症の状態を組織学的に比較し, 浸潤細胞をフローサイトメーターで分析した。涙液と涙腺でのアクアポリン5 (AQP5) と α -fodrinの発現をウエスタンブロットで検討し, 涙腺のサイトカインについてはフローサイトメーターとRT-PCRで検討した。その結果, *lpr*/4-1BB^{-/-}マウスでは, *lpr*/4-1BB^{+/+}に比較して生後早くから涙腺での単核球の浸潤が増加していた。*lpr*/4-1BB^{-/-}マウスでは, 疾患重症度に関連して涙腺におけるCD4-T細胞の浸潤が著明に増加していて, それらはIL-4の発現を促進していた。また, *lpr*/4-1BB^{-/-}マウスでのみ, AQP5と α -fodrinの発現が涙液中と涙腺組織中で増加していた。これらの検討から, シェーグレン症候群のモデルマウスである*lpr*マウスにおいて, 4-1BB刺激をなくす事で, 涙液中のCD4-T細胞の浸潤をより促進していた。それら浸潤したCD4-T細胞の免疫反応が自己免疫疾患として涙腺の炎症を惹起しドライアイがより重症化すると考えられた。(本研究は米国LSU Eye CenterのDr. BS Kwonの指導による)。

(研究担当者) 浅井竜彦

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

1. わが国の無虹彩と，眼底白点症において，新規変異を明らかにした。
2. アジャスタブル斜視手術において新方法を開発した。
3. 内斜視術後の外斜視において，slipped muscleの重要性を明らかにした。
4. 裂孔原性網膜剥離に対する25G硝子体手術の有用性を明らかにした。
5. シェーグレン症候群モデルマウスにおける4-1BB補助刺激分子の働きを明らかにした。

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

1. アジャスタブル斜視手術における新方法は，今後広く臨床応用されることが期待される。
2. シェーグレン症候群のモデルマウスである*lpr*マウスにおいて，4-1BB刺激をなくすと，涙腺中のCD4-T細胞の浸潤が促進され，涙腺の炎症を惹起することによって，ドライアイがより重症化すると考えられた。こうしたドライアイの重症化のメカニズムの理解は，シェーグレン症候群の治療に応用できる可能性がある。

15 新聞，雑誌等による報道

1. 佐藤美保：どうしました「黒目が上がりすぎる」 朝日新聞 平成19年4月1日
2. 佐藤美保：疲れ目，早い処置を 静岡新聞 平成19年12月18日