

緑内障患者における網膜循環,視神経細胞に関する遺伝子の変異検索

●森村 浩之 ◆大鳥 安正

大阪大学大学院医学系研究科眼科学視覚科学教室

研究の目的と進め方

慢性原発性開放隅角緑内障は主に眼圧上昇により視神経が不可逆的損傷を受け、徐々に視野が障害され最終的に失明にいたる疾患である。全世界では6,700万人のヒトがこの疾患に罹患していると考えられ、日本でも40歳以上の人口の約3%がこの疾患に罹患していると報告され、失明原因の上位を占める疾患である。しかし、近年眼圧が正常にもかかわらず視神経の障害される正常眼圧緑内障が全緑内障の半数以上を占めることが報告された。現在、緑内障に対して行われている治療は薬物療法、手術療法ともに眼圧下降を主眼においた治療法であり、これらの治療法では眼圧が正常である緑内障に対しては限界があるのは明白である。また、どのような機序で視神経が失われていくかも解明されていないので、正常眼圧緑内障の根本的治療は未だ全く確立していない。そこで我々は分子遺伝学的手法、分子生物学的手法を用いて、正常眼圧緑内障などの開放隅角緑内障の患者を対象に、原因遺伝子絞り込みを行い、病因遺伝子の同定を行うことを目的とし、さらには遺伝子診断、新たな緑内障治療の可能性を探ることも目的とする。

2001年度の研究の当初計画

当初の計画では

- 1) 同意を得た緑内障患者から血液を採取し、染色体DNAの抽出を行う。
- 2) 候補遺伝子を絞りSSCP法により変異検索を行う。
- 3) 患者家系内で変異と表現型が一致しているか検討する。
- 4) エクソン・イントロン地図の判明していない遺伝子についてはゲノムライブラリーをスクリーニングすることによりその遺伝子を含むゲノム断片を得て、その塩基配列決定を行い、エクソン・イントロン地図作成を行う。

2001年度の成果

- 1) については現在までに緑内障患者100例以上、正常コントロールも同等の数のDNA検体を得ている。今後さらにその数を増やす計画である。
- 2) についてはGLC1B領域では20個、1C領域では8個に絞ることができたので、今後はwave法を用いたSSCPによりより速く、多くの遺伝子の変異検索を行っていく。
- 3) についてはこれまでに報告されているTIGR/MYOC遺伝子のプロモーター領域での置換を発見したので、この置換と表現型の関連について患者家系を用いて検討していく。
- 4) については緑内障発症において重要な組織である線維柱帯と視神経節細胞に発現の認められる遺伝子を発見したので、この遺伝子の構造を解明し、さらに緑内障患者での変異検索を現在進行中である。

国内外での成果の位置づけ

1997年にGLC1Aの遺伝子がTIGR/MYOCと同定されたが、2002年になりGLC1E領域の原因遺伝子がOPTNであることが報告された(Science2002 Feb8; 295(5557): 1077-9)。これまでに緑内障原因遺伝子座はGLC1Aから1Fの6個が報告されているので、4領域は未知のままである。我々は当初よりGLC1Bと1Cに焦点を絞り、遺伝子の同定を目指している。この領域での遺伝子の発見は世界的に大きな緑内障さらには分子遺伝学の分野においても関心の大きい事項である。

達成できなかったこと、今後の課題

いまだGLC1B, 1C領域の原因遺伝子と同定するには至っていない。ヒトでのRNAサンプルが入手困難であるため、ヒトにおける新規遺伝子の発現確認の進行が遅れている。正常との有意差を示すために今後も緑内障患者からの採血を行っていく。