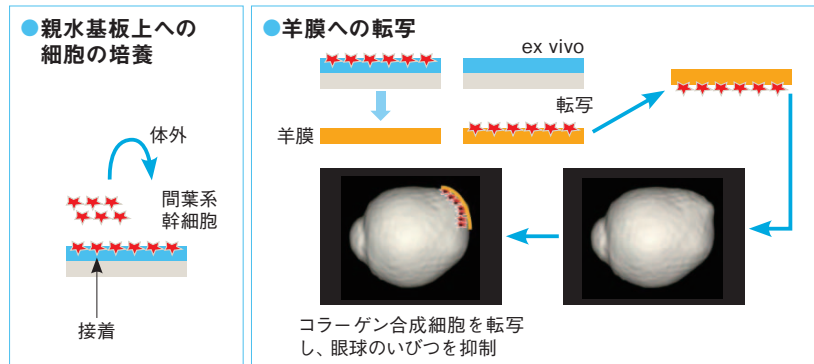


医療研究★最前線 未来医療を拓く

画期的な病的眼球治療法の開発



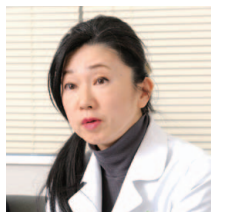
森田教授がDNPとの共同による印刷技術を用いた病的近視治療法の開発。基板全体を親水性として、その上に細胞を培養する。親水基板の作成には酸化チタン光触媒の親水化作用を利用した光リソグラフィを用いる。

球計測ソフトウェアにより、眼軸長、中心径などの定量計測を行い、左右対称性、上下対称性、表面の凹凸（後極先鋭度）を指標にした客観的・定量的な解析を可能にした。これまでに形状解析を行った生体眼は200にのぼる。解析の結果、健康な眼球があらゆる角度から見ても対称な球形であるのに対して、病的近視の眼球は球形ではなく、「鼻

近くはよく見えるのに、遠くが見えにくい近視。角膜から眼底までの距離を示す「眼軸」が伸び、網膜の手前で像を結ぶため遠くを見ようとするとピンボケ状態（屈折異常）になるのが原因だ。

健康な目の眼軸長が約24mmであるのに対して、眼軸長が27mm以上と長く、極端に視力が下がっている場合は「病的近視」と呼ばれる。通常の近視（単純近視）とは異なり、ピントが合いにくいという光学的な病態にとどまらず、網膜出血や網膜変性、網膜剥離、緑内障、視神経障害などを伴う。こうした合併症は、眼底後極部にある網膜や視神経などが伸展されて損傷を受けるために生じ、メガネやコンタクトレンズでも視力が矯正できない。

病的近視は、欧米人と比べアジア人に多いことも特徴の一つで、日本では40歳以上の約5%に病的近視患



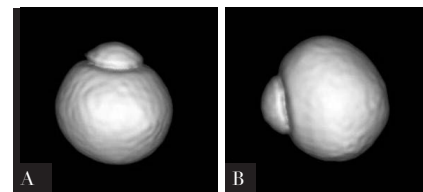
生体の眼球を3Dで可視化 病的近視の原因を解明

大学院医歯学総合研究科 眼科学分野 大野京子 准教授
大学院医歯学総合研究科 分子細胞機能学分野 森田育男 教授
研究担当理事 副学長

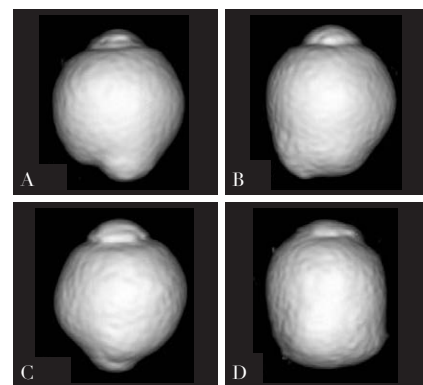
生体内の眼球形状を 3D-MRIで可視化

近視の原因が眼軸の長さにあることから、病的近視についても極端な長さが原因だとされてきた。もはや常識とされてきたこの考えに対して、眼科学の大野京子准教授は、長さではなく変形が問題なのではないかという仮説を立てた。

「病理検査のために摘出された眼球を見てきた経験から、長さではなく変形に着目するようになりました。しかし、摘出眼球ではあまりにサンプル数が少なく、きちんと検証することができません。どうにかして生体眼の形を調べることはできないかと模索していく中で、3D-MRIにたどり着きました」（大野准



正視眼の3D-MRI画像。Aは下からの撮影、Bは鼻側からの撮影。正常な目の場合は、どの角度から見ても対称な球形をしている。



日本人に多い病的近視眼の眼球形状パターンを3D-MRIにより撮影した結果。A鼻側偏位型、B耳側偏位型、C紡錘型、D樽型の4つに大別される。

教授）MRIには、水分を低信号で黒く映し出すT₁強調画像と、水分を強信号で白く映し出すT₂強調画像があるが、大野准教授はT₂強調画像を使用した。T₂強調画像であれば、眼球に含まれる水分が白く映し出されて周辺組織との境界が鮮明になるからだ。

こうして得られた画像情報から直接3次元画像を構築するボリュームレンダリングという手法で、生体内の眼球の形状を立体的に可視化することに世界で初めて成功した。

MRI画像は、画像処理によって眼球部分のみを抽出。大日本印刷（DNP）と共同で開発した「非侵襲眼

側変位型」「耳側変位型」「紡錘型」「樽型」という4パターンに大別できることが分かった。そして、4パターンの中でも耳側に飛び出たような形の「耳側変位型」が、最も視神経障害が起りやすいことも判明した。この結果は、眼球形状の変形によって網膜や視神経が機械的に損傷することが様々な視覚障害の原因だと裏付けることにもつながった。

印刷技術を応用して シート状の血管を作成

現時点での病的近視治療は、眼底出血に対して新生血管を抑制する注射を打つ、網膜分離に対する手術、視神経障害への点眼治療など、合併症を部分的に改善する対症療法にすぎない。しかし、病的近視の病因を取り除くなら、眼球の歪みや変形を是正する必要がある。

また、病的近視では眼球の血管が減少しており、血管層の菲薄化によって眼球が変形している可能性がある。この点に着目した分子細胞機能学の森田育男教授は、自身が研究している血管再生や組織構築技術に応用できないかと考えた。

森田教授はDNPと共同で、印刷技術を利用した血管パターンニング研究を行っている。水と油が反発する原理を利用して印刷を行うオフセッ

ト印刷では、露光させて疎水性となった部分にインクが付着して画像を形成する。血管パターンニングの場合は露光した部分が親水性になるようにして、その部分に血管内皮細胞を付着させて血管パターンを形成。できあがった血管パターンを羊膜（胎児を包んでいる抗原性のない膜）に転写させ、生体内に貼り付けることが可能になる。

「血管欠損部位を持つマウスでの実験では、羊膜に転写した血管をマウス生体内に移植したところ、血流・運動機能ともに回復しました。この仕組みによる研究では、皮膚や骨、歯周組織の再生においても動物実験で成果を挙げており、再生医療技術の一つとして大いに可能性を感じています」（森田教授）

病的近視の場合には、コラーゲン産生細胞を転写した羊膜を眼球硬膜に貼り付けることで変形部位を補強する治療を検討。虚血部位への血管再生と併せて、病的近視の病因にアプローチする有効な治療法として研究を重ねている。

他の眼科疾患への応用や メカニズム解明にも発展

東京医科歯科大学では、1974年に世界で初めて強度近視外来という病的近視に特化した専門外来を開

●おおの・きょうこ
1987年横浜市立大学医学部卒業。96年東京医科歯科大学にて医学博士取得。85年東京医科歯科大学歯学部助教授。2002年より分子細胞機能学分野教授。学長特別補佐、知的財産本部総括マネージャーなどを経て09年より副学長、研究担当理事。

●もりた・いくお
1975年千葉大学大学院薬学研究科修士修了。80年東京大学にて薬学博士取得。85年東京医科歯科大学歯学部助教授。2002年より分子細胞機能学分野教授。学長特別補佐、知的財産本部総括マネージャーなどを経て09年より副学長、研究担当理事。

設。これまでの登録患者数は3000人強にも上る。そうした背景を持つ研究だからこそ、今回の成果につながったといえる。

大野准教授、森田教授ともに、次のステップでは、それぞれの視点から病的近視のさらなる病態の解明と治療法の確立に臨みたいと話す。

「同じ患者さんの目の状態を継続的に観察していけば、変形と病態発現の相関を調べたり、治療効果を検証したりすることができそうです。動画を使って失明に至るプロセスを解析することも可能でしょう。将来的には眼球ドックを開発するなど、病的近視の原因となる変形を早期に見つけて眼底病変発生前に治療する仕組みができればと考えています」（大野准教授）

「印刷技術を応用した再生医療はさらに広い領域に発展させたいと考えています。一方で、そもそも眼球に変形が起こるのはなぜなのかという生化学的な課題についても大いに興味があります。おそらく眼球表面が伸びてしまうときにはコラーゲンを支える弾性線維の断裂が起こっていると思いますが、エラスチン断裂を引き起こす原因遺伝子を同定することができれば、その遺伝子を抑制する薬なども開発できるかもしれません」（森田教授）