

# 研究成果報告書

---

難治性網膜疾患に対する移植治療の試み

---

課題番号 14370553

平成14年度～平成17年度科学研究費補助金

(基盤研究 (B)) 研究成果報告書

平成18年4月

研究代表者 阿部俊明

東北大学大学院医学系研究科教授

### <はしがき>

平成14年より17年まで本基盤研究で難治性網膜疾患に対する移植治療の試みについて検討してきた。添付資料のように、多くの新しい知見をえることができ、これからの臨床応用に向けて大変有意義な成果が果たせたと思われる。

### 研究組織

研究代表者：阿部俊明（東北大学大学院医学系研究科教授）

研究分担者：和田裕子（東北大学病院講師）

研究分担者：富田浩史（東北大学病院助手）

研究分担者：佐藤 肇（東北大学病院助手）

研究分担者：大和雅之（東京女子医科大学医学部講師）

研究分担者：岡野光夫（東京女子医科大学医学部教授）

### 交付決定額（配分額）

	直接経費	間接経費	合計
平成14年度	7,400,000	0	7,400,000
平成15年度	2,000,000	0	2,000,000
平成16年度	3,300,000	0	3,300,000
平成17年度	700,000	0	700,000
総計	13,400,000	0	1,3400,000

### 研究発表

- (1) 学会誌等
- (2) 口頭発表
- (3) 出版物

### 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし

## 研究発表

ア 学会誌等

Yoshida M, Abe T, Kano T, and Tamai M. Two types of optical coherence tomographic images of retinal pigment epithelial detachments with different prognosis. Br. J. Ophthalmol. 86:737-739, 2002.

Udono T, Takahashi K, Abe T, Shibahara S and Tamai M. Elevated Adrenomedullin Levels in the Aqueous Humor of Patients with Uveitis and Vitreoretinal Disorders. Peptides 23:1865-1868, 2002.

Kano T, Abe T, Tomita H, Sakata T, Ishiguro S, Tamai M Protective effect of iris pigment epithelial cells transfected BDNF gene from ischemia and light damage Invest Ophthalmol Vis Sci 43:3744-3753, 2002.

Tomita H, Nakazawa T, Sugano E, Abe T, Tamai M. Nipradilol inhibits apoptosis by preventing the activation of caspase-3 via S-nitrosylation and the cGMP-dependent pathway. Eur J Pharmacol. 11;452:263, 2002.

玉井洋、和田裕子、阿部俊明、玉井信：網膜色素変性に伴う嚢胞様黄斑浮腫と硝子体手術。臨眼 56：1443-1446, 2002.

阿部俊明：眼の再生医学。色素上皮細胞を利用した網膜再生医療の可能性。(宿題報告) 日本眼科学会雑誌 106：778-804, 2002.

Abe T, Sugano E, Saigo Y, and Tamai M. Interleukin-1 $\beta$  is Associated with Alteration of Barrier Function of Retinal Pigment Epithelial Cells (ARPE-19) by Aberrant Expression of Junctional Complex Molecules. Invest Ophthalmol Vis Sci 44:4097-4104, 2003.

Abe T, Sato M, Saigo Y, Tamai M: Interferon Gamma Expression and Clinical Features in

Patients with Acute Retinal Necrosis Syndrome. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 241: 982-987, 2003.

Sugano E, Tomita H, Abe T, Yamashita A, Tamai M. Comparative study of cathepsins D and S in rat IPE and RPE cells. Exp Eye Res. 77:203-209, 2003.

Wada Y, Abe T, Itabashi T, Sato H, Kawamura M, Tamai M. Autosomal dominant macular degeneration associated with 208delG mutation in the FSCN2 gene. Arch Ophthalmol. 2003; 121: 1613-1620, 2003.

Abe T. Regeneration of the retina using pigment epithelial cell transplantation: A review. Jpn J Ophthalmol 47:322-323, 2003.

Abe T, Yoshioka Y, Tomita H, Saigo Y, Udono T, Shibahara S, Tamai M. Transgenic rd mice harboring axokine gene by Rpe65 gene promoter does not rescue photoreceptor degeneration. Adv Exp Med Biol. 533:403-406, 2003.

Tomita H, Sugano E, Abe T, Yamashita A, Tamai M. Comparative study of cathepsin D and S in rat IPE and RPE cells. Adv Exp Med Biol. 533:343-346, 2003.

Imai E, Kunikata H, Udono T, Nakagawa Y, Abe T, Tamai M. Branch retinal artery occlusion: a complication of iron-deficiency anemia in a young adult with a rectal carcinoid. Tohoku J Exp Med. 203:141-144, 2004.

Saigo Y, Abe T, Hojo M, Tomita H, Sugano E, Tamai M. Transplantation of transduced retinal pigment epithelium in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 ;45:1996-2004.

Hojo M, Abe T, Sugano E, Yoshioka Y, Saigo Y, Tomita H, Wakusawa R, Tamai M. Photoreceptor Protection by Iris Pigment Epithelial Transplantation Transduced with AAV-Mediated Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 ;45:3721-3726.

Miyazawa I, Abe T, Narikawa K, Feng J, Misu T, Nakashima I, Fujimori J, Tamai M, Fujihara

K, Itoyama Y. Chemokine profile in the cerebrospinal fluid and serum of Vogt-Koyanagi-Harada Disease.  
J Neuroimmunol. 158:240-244, 2005.

涌沢亮介、吉田まどか、阿部俊明、吉田光、玉井信：加齢黄斑変性とポリープ状脈絡膜血管症に対するトリウムシノロンテノン嚢下注射の短期的効果  
眼科臨床医報 99:808-811, 2005.

Yoshioka Y, Abe T, Wakusawa R, Moriya T, Mochizuki S, Saigo Y, Saito T, Murata Y, Tokita Y, Iseya T, Sugano E, Tomita H, Sagara Y, Tamai M. Recombinant AAV-transduced Iris Pigment Epithelial Cells Transplantation May Transfer Vector to Native RPE but Suppress Systemic Dissemination Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 745-752, 2006.

Abe T, Saigo Y, Hojo M, Kano T, Wakusawa R, Tamai, M. Protection of Photoreceptor Cells from Phototoxicity by Transplanted Retinal Pigment Epithelial Cells Expressing Different Neurotrophic Factors. Cell Transplant 14: 799-808, 2005.

Kunikata H, Tomita H, Murata H, Sagara Y, Sato H, Wada Y, Fuse N, Nakagawa Y, Abe T and Tamai M. Hypothermia Protects Cultured Human Retinal Pigment Epithelial Cells against Trypan Blue Toxicity. Ophthalmologica. 220;114-117, 2006..

Kunikata H, Abe T, Murata H, Sagara Y, Wakusawa R, Yoshida H, Yoshida M, Fuse N and Tamai M. Hypothermia of 8° C Protects Cultured Retinal Pigment Epithelial Cells and Retinal Ganglion Cells against Trypan Blue Toxicity. Am J Ophthalmol. 141:754-756, 2006..

Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Hayashi YK, Nishino I, Murakami T, Nonaka I, Togashi K, Tanaka S, Takayanagi M, Yokoyama H, Sakamoto O, Abe T, Toda T, Iinuma K.  
A case of Fukuyama-type congenital muscular dystrophy with a very mild mental deficit.  
Neuromuscul Disord. 16:274-6. 2006

Abe T, Tokita Y, Tamai M. Iris pigment Epithelial Cell transplantation in Retinal Degenerative Diseases. Prog Retin Eye Res. in press.

症例報告

Sato H, Wada Y, Abe T, Kawamura M, Wakusawa R, Tamai M.

Clinicopathologic Reports, Case Reports, and Small Case Series: Retinitis Pigmentosa Associated With Ectopia Lentis. Arch Ophthalmol. 120:852-854, 2002.

Nishikatsu H, Abe T, Moriya T, Sato E, Tamai M. Conjunctival malignant melanoma with iris nevus and dysgenesis of corpus callosum. Ann Ophthalmol. 34:237-239, 2002.

北条昌芳、阿部俊明、鹿野哲也、玉井信：眼瞼結膜に局限したクリプトコッカス症の1例 臨眼 57：1253-1255、2003

Udono T, Abe T, Tamai M. Bilateral Central Retinal Artery Occlusion in Churg-Strauss Syndrome. Am J Ophthalmol Am J Ophthalmol. 136: 1181-1183, 2003.

番裕美子、阿部俊明、高橋佳奈、玉井信、長谷川隆文、一迫玲：片眼虹彩への浸潤で発見された悪性リンパ腫の1例 臨眼 58:363-367, 2004.

番裕美子、高橋佳奈、板橋俊隆、菅野江里子、阿部俊明、玉井信：胆嚢癌に伴う癌関連網膜症の1例 臨眼 58:2017-2021, 2004.

吉田光、吉田まどか、阿部俊明、鹿野哲也、吉岡由貴、玉井信：網膜下組織の増殖が急激に進行した網膜色素線条症の1例 眼科臨床医報: 98; 903-905, 2004.

中村正史、永井真貴子、志賀裕正、青木正志、阿部俊明、賀来満夫、矢野明彦、糸山泰人：パーチェット病に対するシクロスポリン単剤投与中にトキソプラズマ脳炎を合併した1例 臨床神経学 45: 105-110, 2005.

イ 口頭発表

宿題報告

阿部俊明：第106回日本眼科学会総会 宿題報告 細胞移植を利用した難治性網膜疾患の治療の試み

仙台 2002年 5月25日

シンポジウム

阿部俊明：第106回日本眼科学会総会 シンポジウム 20世紀の総括 眼感染症の病態研究と治療法の発達 眼内感染症II ウイルス感染症の概念の進展

仙台 2002年 5月24日

阿部俊明、大路西人：第106回日本眼科学会総会 シンポジウム『失われた網膜機能の回復を目指して』座長としてオープニングとクロージングでコメント  
京都 2005年 3月23-27日

国際学会

Sugano E, Tomita H, Abe T, Tamai M. Cathepsin D and S in rat IPE and RPE. Invest Ophthalmol Vis Sci 43: B433, 2002. Fort Layderdale, Florida, USA. c

Tomita H, Sugano E, Nakazawa T, Abe T, Tamai M. Nipradilol inhibits apoptosis in PC12 by preventing the activation of caspase-3. Invest Ophthalmol Vis Sci 43: B53, 2002. Fort Layderdale, Florida, USA. April 29.

Abe T, Hojo M, Saigo Y, Sugano E, Kano T, Yoshioka Y, Yamashita A, Tamai M, Yamato M, Okano. T. Pigment Epithelial Cell Transplantation Recovered From Thermally Responsive Polymer-Grafted Surface (Board B469) Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 494, 2003. May 4-8: Fort Layderdale, Florida, USA.

Saigo Y, Abe T, Hojo M, Tomita H, Sugano E, Kano T, Yoshioka Y, Tamai M. Photoreceptor Rescue Against Constant Light Damage and Systemic Reaction After Somatic Neurotrophic Factor Gene Transfected Cell Transplantation (Board B470)  
Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 495, 2003. May 4-8: Fort Layderdale, Florida, USA.

Hojo M, Abe T, Saigo Y, Uono T, Tamai M. The Effects of Somatic Neurotrophic Factor Gene Transfection for Retinal Pigment Epithelium (Board B472)  
Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 497, 2003. May 4-8: Fort Layderdale, Florida, USA.

Sugano E, Tomita H, Abe T, Taira H, Tamai M. NO-Induced Lipofuscin Accumulation Was Caused by Inhibition of Cathepsin S (Board B520)

Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 1624, 2003. May 4-8: Fort Lauderdale, Florida, USA.

Kawamura M, Wada Y, Itabashi T, Ogawa S, Sato H, Abe T, Noda Y, Ishibashi T, Tamai M. Two Novel ARG825X and 2336-2337delCT Mutations in the RP1 Gene in Japanese Families With Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa (Board B143).

Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 2304, 2003 May 4-8: Fort Lauderdale, Florida, USA.

Abe T, Hojo M, Saigo Y, Yamato M, Okano M, Sugano E, Wakusawa R, and Tamai M. Retinal Pigment Epithelial Cells from Thermally Responsive Polymer-grafted Surface Reduce Apoptosis. XI. International Symposium on Retinal Degeneration August 23-28, 2004. Perth Australia

Wakusawa R, Abe T, Saigo Y, and Tamai M. Limited neural differentiation of retinal pigment epithelium. XI. International Symposium on Retinal Degeneration August 23-28, 2004. Perth Australia

Yoshida Y, Kano T, Abe T, Wakusawa R, Tamai M. Two Types Of Optical Coherence Tomographic Images Of Retinal Pigment Epithelial Detachments With Different Prognosis. 2975/B610 ARVO 2004, April 25-29 : Fort Lauderdale FL.

Sugano E, Tomita H, Abe T, Saigo Y, Tamai M. Establishment of the method to efficiently transfer BDNF gene into IPE cells by adeno-associated virus vector. 3701/B162 ARVO 2004, April 25-29 : Fort Lauderdale FL.

Abe T, Sugano E, Hojo M, Yoshioka Y, Saigo Y, Tomita H, Tamai M. Protection of Photoreceptor Cells from Phototoxicity by Subretinal Transplantation of Iris Pigment Epithelial Cells Transduced with Adeno-associate Virus-mediated Brain-derived Neurotrophic Factor Gene. 5187/B511 ARVO 2004, April 25-29 : Fort Lauderdale FL.

Abe T, Saigo Y, Hojo M, Kano T, Uono T, Wakusawa R, Tamai M. Protection of Photoreceptor Cells from Phototoxicity by Transplanted Retinal Pigment Epithelial



Cells Expressing Different Neurotrophic Factors. The First International Symposium on Translational Clinical Research for Inherited and Orphan Retinal Diseases. November 5-7, 2004 Wardman Park Marriott Hotel Washington, D.C.

Iseya T, Abe T, Murata Y, Saigo Y, Hojo M, Saito T, Wakusawa R, Tamai M. Transplantation of Brain-Derived Neurotrophic Factor Transduced Iris Pigment Epithelial Cell and Aberrant Expression of Its Receptor Isoforms in the Retina. 4149/B507 ARVO 2005 May 1-5: Fort Lauderdale FL.

Saito T, Abe T, Saigo Y, Hojo M, Murata Y, Wakusawa R, Tamai M. AAV Mediated-BDNF Transduced Iris Pigment Epithelial Cell Transplantation: Correlation of Photoreceptor Rescue Effect and AAV-BDNF Concentration. 4155/B513 ARVO 2005 May 1-5: Fort Lauderdale FL.

ウ 出版物

著書

阿部俊明：“眼組織移植と免疫”「現在までの臨床応用とその成績」 玉井信、水流忠彦 編 金原出版株式会社 NEW MOOK 眼科 3：129-134, 2002.

阿部俊明：眼研究最先端「ヘルペスウイルス感染症—1 臨床型、桐沢型ぶどう膜炎」丸尾敏夫、根本裕次 編 眼科診療プラクティス 80：114-119, 2002.

阿部俊明、玉井信：網膜・視神経の発生と再生「加齢黄斑変性への虹彩色素上皮細胞の移植」網膜. Molecular Medicine 別冊. 福田淳編 中山書店 39：241-248, 2002.

阿部俊明：眼の自己免疫疾患 網膜移植。網膜色素上皮移植 小竹聡、中村聡、大野重昭 編 金原出版株式会社 NEW MOOK 眼科 4：76-82, 2003.

阿部俊明：網膜の再生。1.色素上皮細胞移植による網膜再生。本田孔士編 眼科診療プラクティス 眼の再生医学 91：40-45, 2003.

阿部俊明：加齢黄斑変性 色素上皮移植 石橋達朗、湯沢美都子、吉田晃敏 編 NEW MOOK 眼科 9 金原出版株式会社 193-197, 2005.

阿部俊明：すぐに役立つ眼科診療の知識、「基礎からわかるぶどう膜炎」電気生理学的  
所見の診かた 金原出版 2005年印刷中

## 総説

阿部俊明：眼科再生医療、網膜色素上皮細胞 金原出版株式会社 眼科 44：  
1321-1326,2002

阿部俊明：網膜色素上皮移植の臨床応用の可能性 眼紀 53：672-675,2002.

阿部俊明：色素上皮細胞の再生医療。バイオマテリアル—生体材料—JJSB Vol 20:  
252-258,2002.

阿部俊明：加齢黄斑変性と放射線治療 SIOTOPE NEWS 581:2-4,2002.

阿部俊明：加齢黄斑変性の治療(1)外科的治療を中心に 臨床眼科 57：1546-1549,  
2003..

阿部俊明：急性網膜壊死に対する新しい診断的手術療法  
あたらしい眼科 21:29-34, 2004.

阿部俊明：眼科領域の最新の医工学 遺伝子導入による細胞工学と治療への応用 医学  
書院 59: 256-260, 2005.

阿部俊明：再生医療-加齢黄斑変性をにらんで 臨床眼科 59:1819-1822, 2005.

## 国際学会の Proceedings

Abe T, Yoshioka Y, Tomita H, Saigo Y, Udono T, Shibahara S, Tamai M:

Transgenic rd mice harboring Axokine gene by RPE65 gene promoter does not rescue  
photoreceptor degeneration. (LaVail, Anderson and Hollyfield ed. Retinal Degeneration,  
Plenum Publishers, New York) 403-406, 2002.

Tomita H, Sugano E, Abe T, Yamashita A, Tamai M: Comparative study of Cathepsin D and S in rat IPE and RPE cells. (LaVail, Anderson and Hollyfield ed. Retinal Degeneration, Plenum Publishers, New York) 2002. 343-346, 2002.

Wada Y, Abe T, Sato H, Tamai M. Clinical variability of Japanese patients with mutations of the RDH5 gene. In "Retinal Degenerative Diseases and Experimental Therapy", ed.J.Hollyfield, R.Anderson and M.LaVAil. Plenum Publishing Corporation 23-28, New York, 2002

## VII その他

阿部俊明、北条昌芳：五ぶどう膜炎 日本医事新報 4060：45-46、2002.

阿部俊明：20世紀の総括 眼感染症の病態研究と治療法の発達 眼内感染症 II ウィルス感染症の概念の進展 第106回日本眼科学会総会 60-63、2002.

阿部俊明、北条昌芳：五ぶどう膜炎 日本医事新報 4060：45-46、2002

阿部俊明：桐沢型ぶどう膜炎の薬物療法、手術療法とその結果。日本眼科紀要 34-35、2002.

阿部俊明、西郷陽子、北条昌芳、菅野江里子、富田浩史、吉岡由貴、鹿野哲也。玉井信：神経保護因子導入細胞移植の局所および、全身の反応 厚生省特定疾患網膜脈絡膜。視神経萎縮症調査研究班 平成14年度報告書:16-18, 2002.

和田裕子、高橋真弓、多田麻子、板橋俊隆、阿部俊明、玉井信：IMPDH1 遺伝子異常の解析および臨床像の検討—人種差による変異の違いについて— 厚生省特定疾患網膜脈絡膜。視神経萎縮症調査研究班 平成14年度報告書:42-44, 2002.

菅野江里子、富田浩史、阿部俊明、平光、玉井信：虹彩色素上皮細胞における内在性 lysosome の発現と貪食能について

厚生省特定疾患網膜脈絡膜、視神経萎縮症調査研究班 平成 14 年度報告書:230-234, 2002.

阿部俊明:細胞移植を利用した網膜疾患治療の試み 東北医学雑誌 115:141-144, 2003.

阿部俊明、玉井信:視覚代用機器の網膜への移植と軸索再生に関する基礎研究  
平成 15 年度 厚生労働科学研究 感覚器障害研究成果発表会 報告書一厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業一 113-117, 2003.

阿部俊明: 桐沢型ぶどう膜炎 (ARN) の病像と原因ウイルス量について教えてください。  
(分担) (中島章、猪俣 猛、野崎道雄、真鍋禮三、丸尾敏夫、玉井信 編) 眼科診療 Q&A 眼 25 六法出版社、東京) , 807-8~807-9、(眼 32 114-115) 2003.

阿部俊明: ウイルス性眼内炎と前房水ウイルス検出についておしえて下さい。(分担)  
(中島章、猪俣 猛、野崎道雄、真鍋禮三、丸尾敏夫、玉井信 編) 眼科診療 Q&A 眼 25 六法出版社、東京) , 745-746、(眼 32 110-111) 2003.

伊勢屋貴史、阿部俊明、村田裕美、西郷陽子、北条昌芳、斉藤孝恵、涌沢亮介、玉井信: BDNF 導入虹彩色素上皮細胞移植と TrkB サブタイプの発現変化。  
厚生省特定疾患網膜脈絡膜、視神経萎縮症調査研究班 平成 16 年度報告書:231-233, 2004.

齋藤孝恵、阿部俊明、西郷陽子、北条昌芳、村田裕美、伊勢屋貴史、涌沢亮介、玉井 信:  
BDNF 遺伝子搭載 AAV 感染虹彩色素上皮細胞移植の視細胞保護効果と BDNF 濃度の関係  
厚生省特定疾患網膜脈絡膜、視神経萎縮症調査研究班 平成 16 年度報告書:234-235, 2004.

涌沢亮介、阿部俊明: 加齢黄斑変性の治療と予防 日本医事新報 4209, 90-91, 2004.

阿部俊明: 虹彩の色を決定する因子 日本医事新報 4185, 97-98, 2004.

菊地未来、和田裕子、阿部俊明、玉井信: 眼の遺伝病 57 ミトコンドリア遺伝子異常

(2) 臨眼 58: 662-664, 2004

阿部俊明、鶴殿徹男：囊胞様黄斑浮腫 OPTHALMIC FORESIGHT 10; 4-5, 2005

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録していません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。