

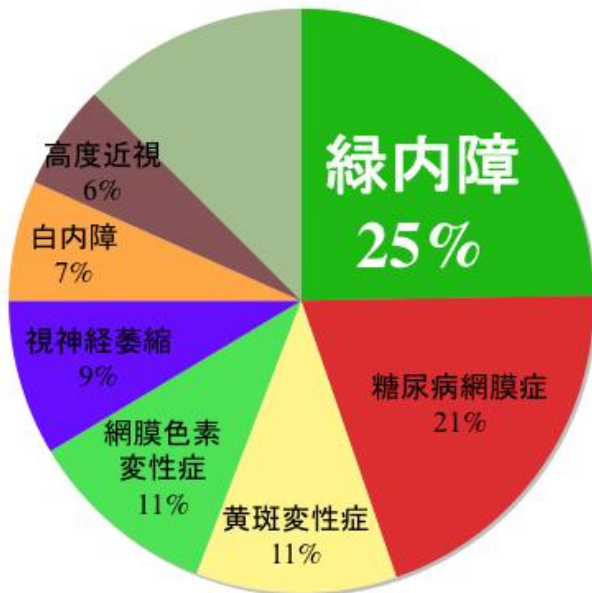
障害者対策総合研究事業(感覚器障害分野) 平成20-22年度 「正常眼圧緑内障の病態解明と治療薬の開発」

研究代表者: 田中光一 東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究所高次神経科学

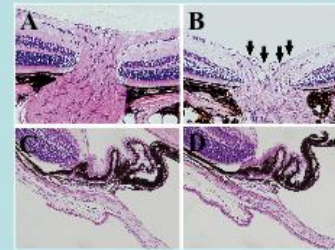
(研究目的)

日本の最大の失明原因であり、高齢化に伴い増加すると予想される正常眼圧緑内障の病態を、我々が世界で初めて作成したモデルマウスの知見と緑内障患者さんから提供して頂いたDNA標本を用い、明らかにする。さらに、「グルタミン酸トランスポーターの活性化による正常眼圧緑内障の治療」という新しい概念による治療薬の開発を行う。本研究は、失明という生活の質を低下させる大きな要因の一つを減少させ、活力ある高齢化社会の実現に貢献する。

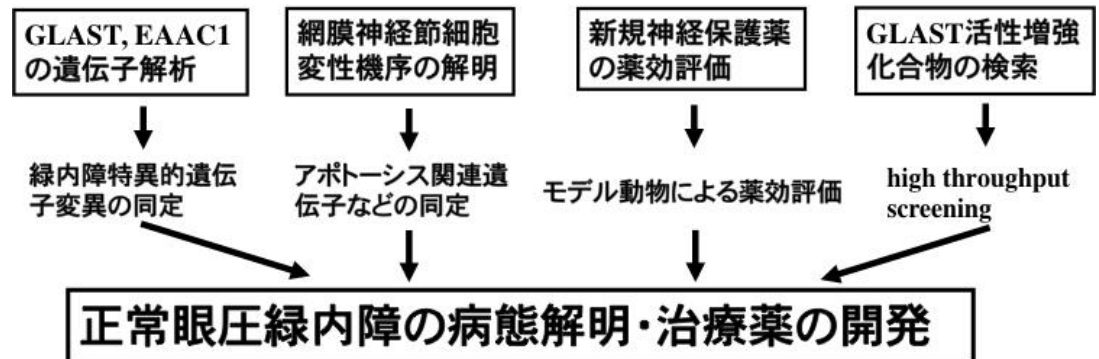
日本人の失明原因



グルタミン酸トランスポーターGLAST, EAAC1欠損マウスは世界で初めての正常眼圧緑内障モデル動物



A, C: 野生型
B, D: GLAST欠損マウス



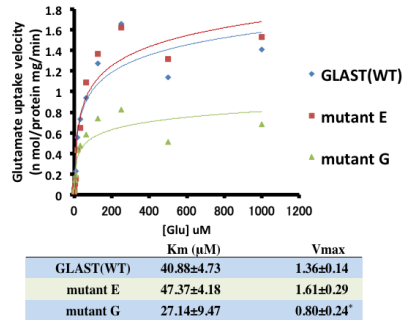
(研究成果)

- 緑内障の患者さんに多く見られるグルタミン酸トランスポーターGLAST遺伝子の変異を8種類見つけた。この変異を利用して、一部の緑内障患者さんの早期診断が可能になった。
- 一部の緑内障患者さんから、グルタミン酸トランスポーターGLAST遺伝子の機能を障害する遺伝子変異を見つけた。
- グルタミン酸トランスポーターGLAST遺伝子の機能を増強する化合物を16種類見つけた。
- 正常眼圧緑内障のモデル動物の症状を改善する化合物を3種類見つけた。

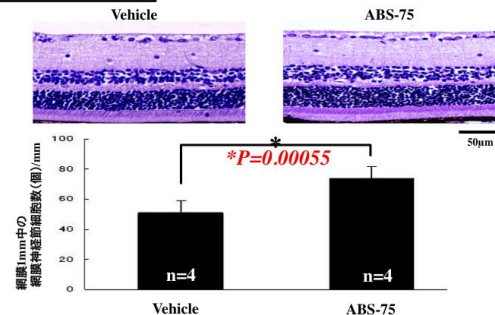
グルタミン酸輸送体GLASTの全エクソンの配列解析

Exon	Mutation	Type of mutation	Number of observed variants in glaucoma (n=439)	P-values (allele frequency)	Odds ration (CI)	Number of observed variants in controls (n=450)
4	A	silent	1	0.494	-	0
4	B	missense	2	0.244	-	1
6	C	missense	1	0.494	-	0
7	D	silent	10	0.005*	10.4 (1.32-81.1)	1
7	E	missense	1	0.494	-	0
7	F	silent	1	0.494	-	0
7	G	missense	2	0.244	-	0
10	H	silent	1	0.494	-	0
Total			19 (4.3%)	0.0001*	9.76 (2.27-41.9)	2 (0.4%)

GLASTのミスセンス変異A329Tでは、グルタミン酸取り込み活性の減少が見られた



ABS-75投与結果



ABS-75は網膜神経節細胞死を有意に抑制した

(今後の展望)

- 最先端の遺伝子解析技術を用いて、緑内障の原因遺伝子の検索を行い、より多くの緑内障患者さんを早期に診断できる系を構築する。
- 神経保護作用のある新しい緑内障治療薬の開発を進める。

(用語の解説)

グルタミン酸: 光の情報を脳に伝える神経伝達物質である。生体に必要な物質であるが、細胞の外に過剰に存在すると、神経細胞を変性させる。

グルタミン酸トランスポーター: 細胞外のグルタミン酸を細胞内に取り込み、細胞外のグルタミン酸濃度を低い状態に維持する蛋白質である。