

報道関係者 各位

鳥取大学医学部
令和2年5月8日

加齢黄斑変性の発症のしくみを世界に先駆けて解明 ～新たな治療方法の開発に期待～

日頃より、鳥取大学医学部の教育・研究活動へのご理解・ご協力をいただき、誠にありがとうございます。

このたび、本学教員が、「加齢黄斑変性」の発症のしくみを世界に先駆けて明らかにしましたのでお知らせします。

つきましては、取材についてご理解とご協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

【概要】

加齢により網膜の中心部である黄斑に障害が生じ、視機能の低下を引き起こす病気「加齢黄斑変性」。近年、この加齢黄斑変性は、先進国を中心に日本でも高齢者の主要な視覚障害の原因となっています。

加齢黄斑変性の主な治療は、眼内へ薬を注射することです。この治療は、以前の治療がなかった時代から比べると、加齢黄斑変性で苦しんでおられる方々に多くの幸せをもたらす画期的な治療です。しかし、治療が効いた場合も、注射後、日にちがたつと、効果は減弱します。すると、病状がもとの状態に戻ってしまう場合があります。そのため、時に眼内注射を継続する必要があります。

このたび、本学部・視覚病態学分野の井上 幸次教授、宮崎 大准教授および本院・眼科の馬場 高志講師らは、加齢黄斑変性の発症に、骨髄細胞が発現するインターロイキン4が関係することを発見しました。この発見により、これまでの治療方法とは全く異なる、新しい治療の開発が期待されます。

研究の詳細については別紙をご覧ください。

【研究について】	【取材について】
鳥取大学医学部附属病院眼科 講師 馬場 高志(ばば たかし) TEL:0859-38-6617 E-mail: baba@tottori-u.ac.jp	鳥取大学米子地区事務部総務課広報係 TEL:0859-38-7037 FAX:0859-38-7029 E-mail: me-kouhou@adm.tottori-u.ac.jp

意外な加齢黄斑変性の原因を発見 治療開発の新機軸に期待

ポイント

- ・加齢黄斑変性（かれいおうはんへんせい）の原因として、骨髄細胞のインターロイキン4（IL-4）発現というグローバルで新しい発症のしくみを、世界に先駆けて明らかにしました。
- ・IL-4によって病的な血管が発生するというしくみを標的にして、全く新しい加齢黄斑変性への治療薬の開発が期待できます。
- ・がん、自己免疫疾患、子宮内膜症などの、加齢黄斑変性と類似した、病的な血管が作られることで悪化する疾患について、骨髄細胞のIL-4制御という新しい視点からの治療開発が期待されます。

概要

鳥取大学医学部・視覚病態学分野 井上幸次教授、宮崎 大准教授および附属病院眼科 馬場高志講師らは、加齢黄斑変性の悪化に、骨髄細胞が発現するインターロイキン4（IL-4）が関係することを発見しました。研究成果は、eLife誌に2020年5月5日付けで掲載されます。本研究は、加齢黄斑変性によって視覚を奪われる脅威に苦しんでおられる人々を救うための、新しい治療法開発を加速する研究成果です。

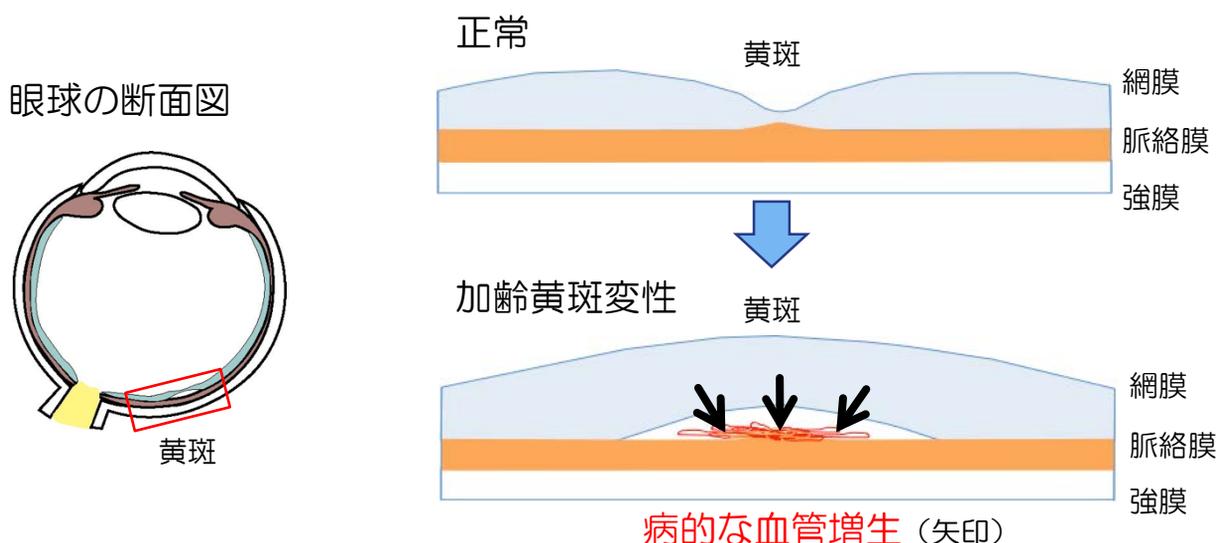
研究の背景

1. 黄斑とは

私たちがものを見るためには、網膜（もうまく）という、眼の中にある神経の薄い層に像が写り、その映像を神経が電気信号に変換して、脳へ伝達することが必要です。特に、網膜の中央にある直径6 mm程度の領域が黄斑（おうはん）で、視力において重要な役割を果たします（図1）。

図1

加齢黄斑変性における黄斑の変化



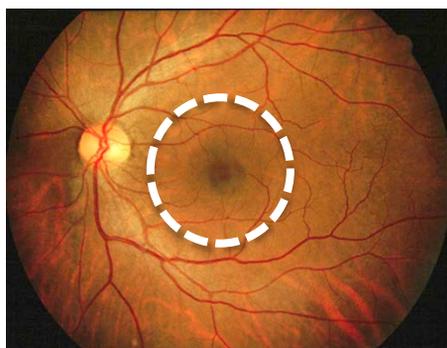
2. 加齢黄斑変性とは

加齢黄斑変性とは、老化現象に伴い、ものを見るために重要な役割を果たす黄斑に障害が生じる疾患です（図2）。網膜の下には、網膜を栄養するために、脈絡膜という血管の網目構造があります。

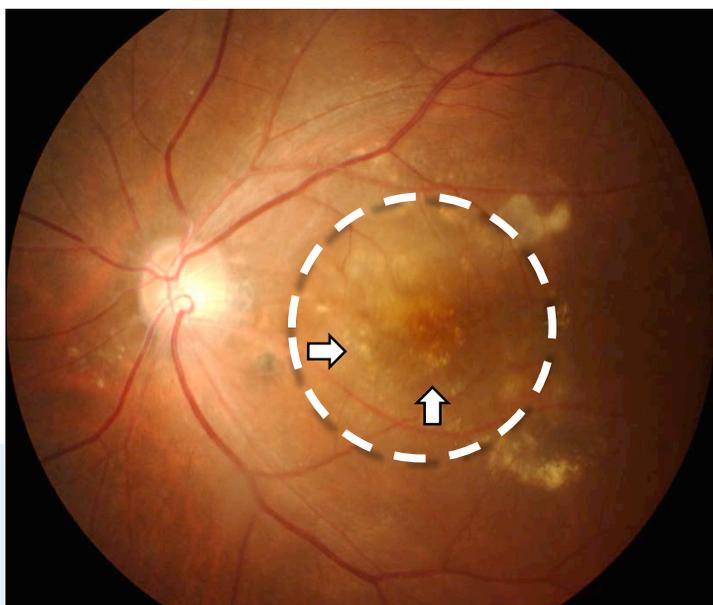
加齢黄斑変性は、悪化すると、脈絡膜から病的な血管が発生し、網膜下で成長していきます。この病的な血管が原因で黄斑の網膜へ障害を与えます。眼科の治療を行わなければ、病的な血管は、成長を続け、視力を奪うほどの障害を引き起こすことがあります。このように、加齢黄斑変性は、高齢者の視覚を奪う重大な疾患です。しかし、なぜ、網膜下に発生する病的な血管が発生するかは、明らかになっていません。

図2 加齢黄斑変性の眼底画像（左眼）

参考 正常眼底画像（左眼）



加齢黄斑変性の実際の眼底画像（右図）
黄斑（点線囲み）にむくみと沈着物（矢印）が貯留しています。



3. これまでの研究の背景

加齢黄斑変性の悪化の原因として、網膜下に発生する病的な血管が発生するしくみを明らかにするため、鳥取大学の宮崎 大准教授らのグループは、すでに2012年から、加齢黄斑変性の患者同意の上、採取した眼内液を用いて、加齢黄斑変性の発症と関連する候補となる因子を同定していました。その成果は、2012年に、視覚分野の基礎研究では権威ある科学雑誌の一つである「Investigative Ophthalmology & Visual Science」に掲載されました。一連の研究結果から発見された候補因子の一つが、IL-4です。IL-4は、アレルギー性結膜炎や気管支喘息などのアレルギー性疾患の悪化に関係する重要な因子ですが、なぜ加齢黄斑変性の発生と関係するのかは、全く分かっていませんでした。加齢黄斑変性の発症に関係する候補因子として、IL-4に着目した研究は、まだありませんでした。

研究の手法・成果

1. 加齢黄斑変性の患者の眼内のIL-4濃度は高い

IL-4の濃度が実際に上昇しているかどうかを検証するため、年齢を一致させた加齢黄斑変性234眼と加齢黄斑変性のない症例104眼の眼内液中のIL-4濃度を測定したところ、加齢黄斑変性の患者では、IL-4濃度が高いことを発見しました。

2. 加齢黄斑変性モデルマウスでIL-4を発現する細胞が増加する

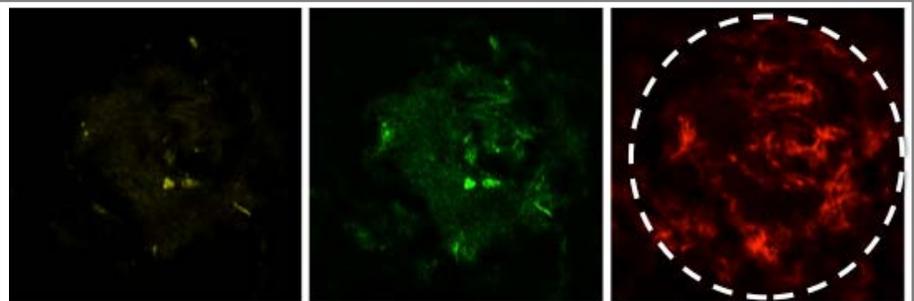
加齢黄斑変性では重症化すると、網膜下に病的な血管が生じます。健常者では網膜下に血管が発生しません。加齢黄斑変性患者検体から得られた結果を踏まえ、また、ヒトでの臨床応用を見据えて、マウスモデルで検証しました。マウスの眼底にレーザー光線を照射すると、ヒトの加齢黄斑変性によく似た血管が網膜下に発生します。この疾患モデルマウスを用いて調べたところ、病的な血管の周囲に、IL-4が増加することを発見しました。

3. IL-4は加齢黄斑変性を悪化させる

IL-4が加齢黄斑変性に関与していることが分かりましたが、加齢黄斑変性に対して、IL-4は、改善か悪化か、どちらに作用しているのでしょうか。加齢黄斑変性のモデルマウスを用いて調べたところ、IL-4をマウスに投与すると、病変は拡大しました。逆に、IL-4を低下させる抗体を投与すると、病変は縮小しました。更に、生まれつきIL-4の遺伝子を持たないマウスでも、病変は縮小しました。以上から、IL-4は、加齢黄斑変性を悪化させていることが分かりました。

図3 IL-4を発現した骨髄細胞によって、加齢黄斑変性モデルの病変（病的な血管）が拡大する

網膜下の病的な血管



IL-4
(黄)

骨髄細胞
(緑)

病的な血管
(赤)
点線囲み

IL-4を発現した骨髄細胞が網膜下に集簇し、病的な血管が生じている実際の画像（マウス脈絡膜伸展標本蛍光免疫染色法）

4. IL-4を発現した細胞は骨髄から動員される

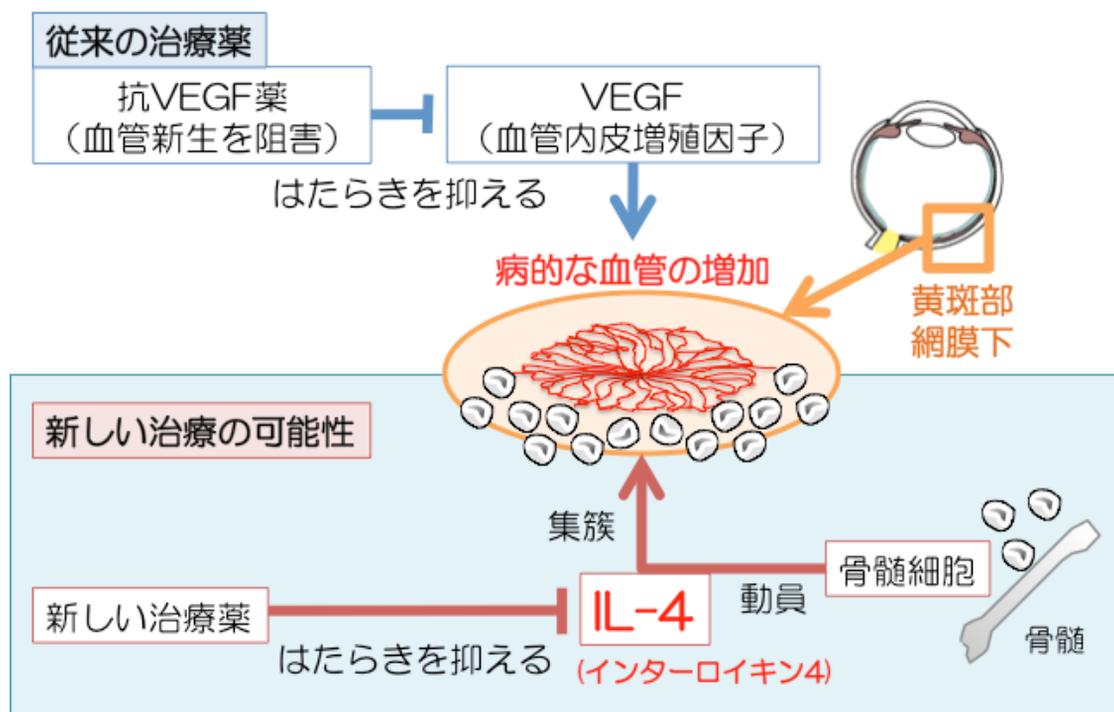
病的な血管が発生する際に集まったIL-4を発現する細胞は、どこからやって来るのでしょうか。IL-4は免疫に関して重要なタンパク質です。ヒトでもマウスでも、免疫に関与する細胞は、骨髄で生まれます。そこで、骨髄の細胞を追跡すると、もともと眼に存在していた細胞ではなく、大部分が骨髄から動員されたものでした（図3）。

波及効果、今後の予定

現在、加齢黄斑変性の治療の主役は、抗VEGF（血管内皮増殖因子）薬です。VEGFはタンパクの一種で、病的な血管を増やすしくみにおいて重要な役割を果たします。抗VEGF薬は、このVEGFから伝わる信号を抑えて、病的な血管が生じるのを阻止します。しかし、この抗VEGF薬を用いた治療は、薬を病変部位に作用させるため、眼球内へ直接注射する必要があります。また、数カ月で薬が分解されて効果が低下するため、薬の効果が低下すると、再び病変が悪化する可能性があります。従って、悪化を防ぐため、注射の治療を継続する必要がある症例が少なくありません。

骨髓細胞とIL-4を介した、病的な血管を増やすしくみは、VEGFを介するしくみとは、別の作用であることが、私たちの研究から明らかになりました。従って、従来の抗VEGF薬と全く異なるアプローチでの新規治療が、開発できる可能性があります。それと同時に、従来の抗VEGF薬と併用した治療法の可能性も期待できます（図4）。

図4 骨髓細胞由来のIL-4を標的とした加齢黄斑変性の新しい治療戦略



掲載論文

題名：Role of IL-4 in bone marrow driven dysregulated angiogenesis and age-related macular degeneration

雑誌：eLife 2020;9:e54257 <https://doi.org/10.7554/eLife.54257>.

著者：Takashi Baba, Dai Miyazaki, Kodai Inata, Ryu Uotani, Hitomi Miyake, Shin-ichi Sasaki, Yumiko Shimizu, Yoshitsugu Inoue, Kazuomi Nakamura

研究サポート

本研究はJSPS科研費（JP16K15733、JP25670733）の助成を受けたものです。