

自然発症高眼圧緑内障モデルマウスの開発に

世界ではじめて成功

研究成果のポイント

- ・ シグナル分子 Vav3 の遺伝子欠損マウスはヒト緑内障病変を発症することを発見
- ・ マウスは著しい高眼圧症を生じ、その後網膜の視神経節細胞病変（緑内障病変）へ移行
- ・ 緑内障患者の一塩基多型性解析にて、Vav3 遺伝子の変異を高率に認めた
- ・ 分子レベルでの病態解明が進んでいないヒト緑内障研究の進展にこのモデルマウスは大きく貢献
- ・ 緑内障発症メカニズムの研究が進展し、早期発見・早期治療法確立に貢献
- ・ 現在緑内障治療の中心である、眼圧降下薬の研究開発に大きく貢献

研究成果の概要

Vav3 分子欠損マウスを用いることにより、ヒト緑内障モデルマウスの開発に成功しました。ヒト生体にて、細胞分化・増殖・接着・骨格等の重要な機能を制御する分子 RhoGTPases を活性化するシグナル分子 Vav3 を欠損させたマウスは、ヒト緑内障と一致する病態を示します。即ち、Vav3 欠損マウスは、顕著な眼圧の上昇、眼房水流出経路である隅角の閉塞と網膜視神経節細胞の消失を伴い、世界で初めての高眼圧緑内障モデルマウスです。また、緑内障患者の一塩基多型性解析にても高率な Vav3 分子の変異を認めました。このモデルマウスは、ヒト緑内障発症機序の解明と共に、眼圧上昇メカニズムの研究にきわめて有用です。このマウスの開発は緑内障の早期発見と治療薬の研究開発に、今後日本のみならず、世界的レベルで大きく貢献することが確信されます。

論文発表の概要

研究論文名 : *Vav2* and *Vav3* as Candidate Disease Genes for Spontaneous Glaucoma in Mice and Humans
著者 : 藤川恵子 (北海道大学大学院保健科学研究院), 岩田岳 (国立感覚器センター), 井上馨 (北海道大学大学院保健科学研究院), 渡邊雅彦 (北海道大学大学院医学研究科)
公表雑誌 : PLoS ONE 5(2): e9050, 2010
公表日 : 2010年2月4日午前10時 (2010年2月3日午後8時 : 米国東部時間)

研究成果の概要

(背景)

ヒトは生きるための情報の80%を視覚から得ており、失明がヒト個人のみならず社会に与える影響は極めて甚大です。緑内障は、日本においてまた世界中にて失明の主な原因疾患であり、その病因の解明と診断・治療の開発が期待されています。しかし、緑内障は多因子疾患でありそのメカニズムの分子的解明はほとんど成果を得ていません。その原因の主なものとして、有効な自然発症のモデルマウス、特に遺伝子欠損マウス（ノックアウトマウス）の開発が極めて少ないことがあります。また、緑内障は症状（視野欠損）を認めたときには、病態がかなり進行していることから、多くの患者さんの診断と治療に対して、その発症のメカニズムの解明は、極めて重要な意義があります。

(研究手法)

ヒト免疫系・神経系にて主に重要な役割を担う Vav ファミリーシグナル分子 (Vav1, Vav2, Vav3) を欠損させたマウスをそれぞれ開発し、これまでは免疫細胞系に特異的に発現、機能している Vav1 について、研究成果を発表してきましたが、今回は眼組織にも発現している Vav2 と Vav3 分子の欠損による眼病変の有無を検討しました。

(研究成果)

Vav2/Vav3 分子を欠損させると、マウスは自然発症的に顕著な高眼圧を生じ、眼房水流出経路である隅角の閉塞・網膜の視神経節細胞の減少・視神経乳頭陥凹といったヒト緑内障患者にみられる特徴的な病態を示しました。また、緑内障患者における一塩基多型解析 (single nucleotides polymorphisms analysis: SNPs) にても Vav2, Vav3 共に高率で有意な遺伝子変異を認めました。このことは、Vav ファミリー分子 Vav2 と Vav3 がマウスでの緑内障様病変発症のみならず、ヒトにおいても緑内障の発症に関連していることを示します。

(今後への期待)

高齢化社会における視覚の重要性と、現在多くの緑内障患者が存在することより、日本のみならず、世界中で緑内障の病因研究とそれによる診断・治療の開発が求められています。今回の研究開発は、特に、緑内障において重要な因子である、高眼圧を示す世界ではじめてのモデルマウスであることから、その重要性は明らかです。

お問い合わせ先

北海道大学大学院保健科学研究院・客員研究員・藤川 恵子 (ふじかわ けいこ)

TEL: 011-706-3330 FAX :011-706-4916 E-mail: fujikawa@med.hokudai.ac.jp

北海道大学大学院保健科学研究院・教授・井上 馨 (いのうえ かおる)

TEL: 011-706-3330 FAX :011-706-4916 E-mail: kaoru@hs.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://www.hs.hokudai.ac.jp>

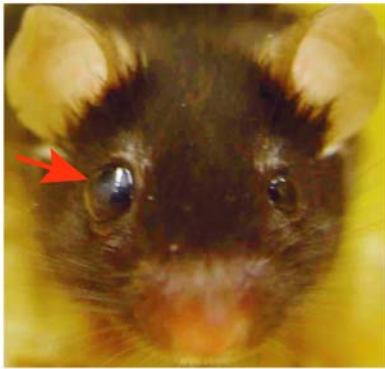


図 1 : Vavs 分子欠損マウス (Vav2/Vav3 欠損マウス) にみられる右眼球腫大 (牛眼*)
 * 幼児の先天性緑内障患者でよく見られることから, こう呼ばれています

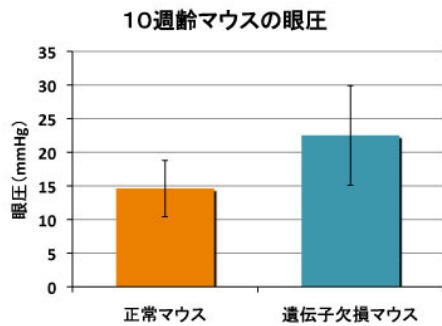


図 2 : Vavs 遺伝子欠損マウスでみられる, 顕著な眼圧の上昇

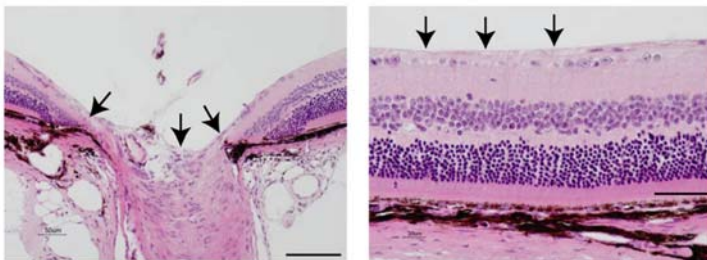


図 3 : Vavs 分子欠損マウスでみられる視神経乳頭陥凹 (右図) と網膜視神経節細胞の減少 (左図の矢印) : ヒト緑内障疾患の特徴的所見