

(共同研究先)

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 生理学研究所
国立大学法人 熊本大学
国立大学法人 名古屋大学
国立大学法人 岡山大学
カリフォルニア大学サンディエゴ校

視神経軸索流のライブイメージで解明された緑内障と加齢変化

本研究成果のポイント：

◆神経細胞が活動して生きていく上で、神経軸索の中に、たくさんの物質が運搬（軸索輸送）されています。今回、視神経軸索内のミトコンドリアの輸送をマウスを用いてライブイメージで観察することに成功しました。これは、解剖せずに自然な状態で、哺乳動物の中枢神経組織の軸索輸送を動画で撮影できた世界で初めての研究成果です。

◆緑内障になると視神経の軸索輸送が止まり、視神経が死ぬと言われていたのですが、実際に止まる映像はこれまで報告されていませんでした。本研究で、視神経が死ぬ前に、視神経の軸索輸送が止まることを動画で明らかにしました。

◆緑内障になると、ミトコンドリアの輸送が止まるだけでなく、ミトコンドリアが減ったり小さくなったりすることがわかりました。年を取ったマウスでも、同様に、ミトコンドリアが減ったり小さくなったりする現象がみられ、高齢者が緑内障になりやすいという事実と一致しました。

◆緑内障の進行を予測する検査法に大きな技術革新が得られたり、神経細胞の老化を評価する指標として役立てられたりすることを期待できます。

〈研究の背景と経緯〉

緑内障は、目の中の水圧（眼圧）のせいで、視神経が押しつぶされて、視神経が死んでしまい、視覚情報が脳に伝わらなくなって、不可逆的に失明してしまう病気で、日本人の失明原因1位の難治性の眼疾患です。眼圧によって視神経が死ぬメカニズムは、眼圧が視神経の軸索内の輸送を止めてしまうためだと考えられていました。神経細胞の軸索の中には、神経細胞の活動や生存のために沢山の物質が運搬されています。この軸索内の輸送を軸索流と呼びますが、実際に軸索流が止まるのかを動画でみた報告はありませんでした。軸索流が止まることを観察できれば、緑内障で視神経が死ぬ前に治療を開始することができます。また、視神経と脳と脊髄は中枢神経と呼ばれ、中枢神経は大事な神経組織なので、脊椎動物ではその大部分が骨で囲まれていて、解剖せずに軸索流を見ることはできませんでした。眼は、唯一、骨で囲まれていない中枢神経なので、解剖を加えずに自然な状態で、中枢神経細胞の軸索流を観察出来ると考えました。

〈研究の内容〉

軸索内を輸送されている物体として、ミトコンドリアを観察対象としました。なぜなら、ミトコンドリアは軸索内を輸送される物体としては最も大きいからです。また、ミトコンドリアは ATP(アデノシン三リン酸)という神経細胞が活動して生きていく上で大事なエネルギーを作る細胞内器官で、緑内障では視神経が死ぬ前にミトコンドリアが障害されることが報告されているからです。ミトコンドリアを蛍光標識したマウスを用いて、軸索内を輸送されるミトコンドリアを 2 光子レーザー顕微鏡で観察し、視神経軸索 1 本 1 本の中を活発に輸送されるミトコンドリアの動画の撮影に成功しました。

眼圧の高いマウスでは、ミトコンドリアの輸送が止まり、その後、視神経が死ぬことがわかりました。さらに、軸索の中で、ミトコンドリアが無くなっている領域が広がっていくことや、ミトコンドリア自体の長さが短くなっていることがわかりました。

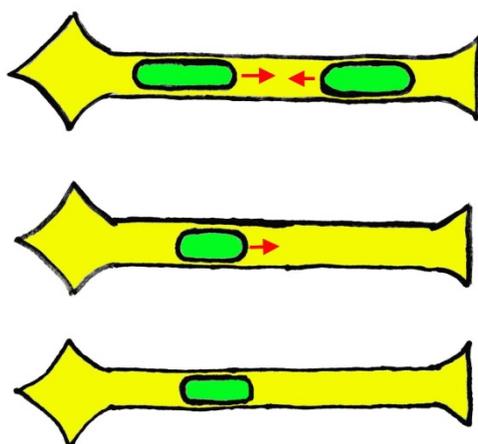
高齢のマウス（ヒトでは 70 才台）でも、軸索の中で、ミトコンドリアが無くなっている領域が広がっていくことや、ミトコンドリアの長さが短くなっていることがわかり、中高年のマウス（40 才台）でも同じ現象が始まっていることがわかりました。これは、加齢と共に緑内障にかかりやすいことや、高齢者の緑内障ほど眼圧で視神経が死にやすいという臨床研究のデータと一致する結果でした。ただし、緑内障ではミトコンドリアの軸索流が止まりますが、加齢では止まらないというところが、ただの老化現象と緑内障という深刻な眼の病気と明確に異なる点です。

〈今後の展開〉

緑内障で視神経がこれ以上死なないように、目薬や手術で眼圧を下げる治療がおこなわれています。しかし、どこまで眼圧を下げたら良いのかは、視神経の眼圧に対する弱さが、患者によってかなり個人差があり、判断する方法がありません。視神経の状態を判定する診断機器として、病院や眼科クリニックでは、通院している患者に、視野検査や光干渉断層検査を定期的におこなっています。しかしこれらの検査法は、過去のデータを並べて、過去に視神経の障害が進行したかを評価するだけで、今の視神経の状態を評価したり、未来を予測したりすることはできません。軸索流をみることで、今まさに視神経が弱ってきているのかを判定することができ、今の眼圧が視神経にとって適切なのかまだ高いのかを見極め、治療を変更することができます。今後、さらに大型の動物で検証を重ねて、臨床応用に進めていきたいと考えています。

ミトコンドリアは、ATP という細胞のエネルギーをつくる細胞内器官です。加齢と共に軸索内にミトコンドリアのない領域が増えたり、ミトコンドリアが小さくなったりする現象は、老化による神経細胞の活動性の低下や中枢神経の萎縮と関連していると考えられます。老化とともに物忘れがひどくなったり、頭の回転が鈍くなったりしているのに関連しているかもしれません。視神経のミトコンドリアを見ることで、脳年齢を判定する健診技術に役立てたいと考えています。

〈参考図〉



【図解説】 (上) 若い視神経。ミトコンドリア（緑）が多く大きい。ミトコンドリアは軸索内を輸送されている（矢印）。(中) 高齢者の視神経。ミトコンドリアが少なく小さい。ミトコンドリアは軸索内を輸送されている。(下) 緑内障の視神経。ミトコンドリアが少なく小さく、軸索輸送が止まっている。

〈用語解説〉

緑内障：

古代ギリシャのヒポクラテスの時代から知られている眼の病気で、現代の日本人の失明原因 1 位の難治性眼疾患です。眼の中の水圧（眼圧）によって、視神経（視覚情報を脳に伝える中枢神経）が押しつぶされて、視野欠損、視力低下、最終的に失明に至ります。目薬や手術で眼圧を下げて、視神経がこれ以上死なないようにすることが唯一確実な治療法です。眼圧が高くても視神経が死なない高眼圧症の患者や眼圧が正常でも視神経が死んでしまう正常眼圧緑内障の患者がおり、視神経の眼圧に対する脆弱性には個人差がかなりあります。日本人の緑内障には正常眼圧緑内障が圧倒的に多く、正常な眼圧なので、一体どのくらい眼圧を下げれば、視神経が死なないのかが不明で、不十分な治療で緑内障が進行したり、過剰な治療で目薬による副作用や手術による合併症に苦しんだりするケースが問題になっています。緑内障の進行の評価方法には、視野検査と光干渉断層検査があり、視野検査は患者に協力してもらって検査をおこなうため、患者の体調によって結果が大きくブレることが多く、客観的に進行を評価することが難しいという欠点があります。また光干渉断層検査は、視神経が死んで体積がどのくらい減少したかをみる検査なので、死んだあとの状態をみているだけにすぎません。視神経の今現在のコンディションや今後の進行を予測する画期的な診断技術の開発が待たれています。

〈論文タイトル〉

“In vivo imaging of axonal transport of mitochondria in the diseased and aged mammalian CNS”

(日本語タイトル:「視神経軸索流のライブイメージで解明された緑内障と加齢変化」)

〈著者〉

Yuji Takihara, Masaru Inatani, Kei Eto, Toshihiro Inoue, Alexander Kreymerman, Seiji Miyake, Shinji Ueno, Masatoshi Nagaya, Ayami Nakanishi, Keiichiro Iwao, Yoshihiro Takamura, Hirotaka Sakamoto, Keita Satoh, Mineo Kondo, Tatsuya Sakamoto, Jeffrey L. Goldberg, Junichi Nabekura, and Hidenobu Tanihara

瀧原 祐史 (福井大学 医学部眼科学領域 助教)

稲谷 大 (福井大学 医学部眼科学領域 教授)

江藤 圭 (生理学研究所 生体恒常機能発達機構研究部門 特任助教)

井上 俊洋 (熊本大学 大学院生命科学研究部 眼科学分野 講師)

アレクサンダー・クレイマーマン (カリフォルニア大学サンディエゴ校)

三宅 誠司 (福井大学 医学部眼科学領域 助教)

上野 真治 (名古屋大学 大学院医学系研究科 眼科学 講師)

長屋 匡俊 (名古屋大学 大学院医学系研究科 眼科学)

中西 絢美 (名古屋大学 大学院医学系研究科 眼科学)

岩尾 圭一郎 (熊本大学 大学院生命科学研究部 眼科学分野 助教)

高村 佳弘 (福井大学 医学部眼科学領域 准教授)

坂本 浩隆 (岡山大学理学部附属牛窓臨海実験所 准教授)

佐藤 慧太 (岡山大学理学部附属牛窓臨海実験所)

近藤 峰生 (三重大学 大学院医学系研究科 臨床医学系講座 眼科学 教授)

坂本 竜哉 (岡山大学理学部附属牛窓臨海実験所 教授)

ジェフリー・ゴールドバーグ (カリフォルニア大学サンディエゴ校)

鍋倉 淳一 (生理学研究所 生体恒常機能発達機構研究部門 教授)

谷原 秀信 (熊本大学 大学院生命科学研究部 眼科学分野 教授)

〈発表雑誌〉

「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」

: 米国科学アカデミー紀要／公式ホームページ: <http://www.pnas.org/>