
 総 説

緑内障性視神経障害の分子病態における自己免疫機序

丸山 幾代, 中沢 満, 大黒 浩

弘前大学医学部眼科学教室

要 約

背景: 緑内障性視神経症は、特徴的な視神経乳頭陥凹およびそれに一致した視野障害により特徴づけられる慢性進行性の視神経疾患である。最近、実験緑内障眼を用いた研究や剖検緑内障眼の病理学的検査から、本症の病態に網膜神経節細胞(RGC)のアポトーシスが関与することが推定され注目されている。RGCのアポトーシスを誘導する分子機構について、これまでに神経栄養因子の枯渇、虚血、グルタミン酸の過剰分泌、一酸化窒素代謝異常の関与が報告されている。さらに近年、各種網膜抗原に対する自己抗体を有する緑内障の存在が報告され、自己免疫機序がRGCのアポトーシスに関与することが推定されている。

方法: 緑内障病態と自己免疫に関連する過去の報告をまとめ、実際に我々の症例における網膜自己抗体の検索とその意義について電気生理学および生化学的に検

討した。

結果: 緑内障患者の約20%に neuron specific enolase (NSE) に対する自己抗体を検出した。これら NSE に対する自己抗体を有する原発開放隅角緑内障患者では、抗体を有さない患者に比べ有意に、または比較的に最高眼圧または平均眼圧が低かった。さらに、精製した抗 NSE 抗体をラットの硝子体に注入したところ、RGC にアポトーシスを誘導することがわかった。

結論: 従来の報告どおり緑内障の分子病態に自己免疫機序が関わり、その自己抗原の一つとして NSE が重要であると考えられた。(日眼会誌 105: 205-212, 2001)

キーワード: 緑内障, 網膜神経節細胞, アポトーシス, 自己免疫, 神経特異エノラーゼ

 A Review

 Autoimmune Mechanisms in Molecular Pathology of
 Glaucomatous Optic Neuropathy

Ikuyo Maruyama, Mitsuru Nakazawa and Hiroshi Ohguro

Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine

Abstract

Background: Glaucomatous optic neuropathy is characterized by loss of retinal ganglion cells and their axons, excavated appearance of the optic nerve head, and progressive loss of visual field sensitivity. In terms of pathology of the glaucomatous optic neuropathy, observations suggest retinal ganglion cell death by apoptosis. Deprivation of neurotrophic factors, ischemia, chronic elevation of glutamate, and disorganized nitric oxide metabolism have been suspected to be mechanisms triggering apoptosis. Another recent suggestion is that autoantibodies directed toward retinal antigens may be involved in facilitating apoptotic cell death in some glaucoma patients.

Method: We summarized previous reports dealing with the relationship between glaucoma etiology and autoimmune responses, and investigated the contribution of autoimmune factors in glaucomatous optic neuropathy using electrophysiological and biochemical methods.

Results: We found serum anti-neuron specific enolase (NSE) antibody in approximately 20% of our glaucoma patients. In primary open angle glaucoma, maximum and mean intraocular pressures in antibody positive patients were significantly or relatively lower than pressures in antibody negative patients. In addition, we also found that apoptotic cell death of retinal ganglion cells was induced in rat eyes by intravitreal administration of purified anti-NSE antibody.

Conclusion: As suggested by previous reports, autoimmune response is one of the mechanisms related to glaucoma etiology and NSE may have an important function as an autoantigen. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 205-212, 2001)

Key words: Glaucoma, Retinal ganglion cell, Apoptosis, Autoimmunity, Neuron-specific enolase

別刷請求先: 036-8562 弘前市在府町 5 弘前大学医学部眼科学教室 丸山 幾代

(平成 12 年 8 月 10 日受付, 平成 12 年 10 月 4 日改訂受理)

Reprint requests to: Ikuyo Maruyama, M.D. Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine. 5 Zaifu-cho, Hirosaki 036-8562, Japan

(Received August 10, 2000 and accepted in revised form October 4, 2000)

I 緒 言

原発開放隅角緑内障 (POAG) は、特徴的な視神経乳頭陥凹およびそれに一致した視野障害により特徴づけられる慢性進行性の視神経疾患で、眼圧上昇が本症の発生および進行に関与している¹⁾。眼圧上昇が緑内障性視神経障害を惹起する機序として、従来から機械障害説と循環障害説の2説が議論されてきた²⁾。すなわち、高眼圧によって視神経が直接圧迫されることで視神経障害をもたらすのが機械障害説で、眼圧負荷に基づく乳頭篩状板の後方偏位により、乳頭篩状板細胞に眼圧依存性の細胞の反応が生じ、次いで乳頭篩状板の細胞外マトリックスの変化および乳頭篩状板の形態変化により軸索圧迫が神経軸索輸送を障害する結果、神経軸索とその細胞体の障害をもたらすものである。一方、高眼圧により視神経微小循環障害が生じることで視神経障害を惹起するのが循環障害説である。しかしながら、いずれの説も緑内障性視神経障害発生機序を一元的に説明することは困難とされている。というのは、眼圧が正常範囲内にもかかわらず POAG と同様の視野変化や視神経乳頭変化を惹き起こす正常眼圧緑内障 (NTG)³⁾が存在することや、POAG で薬物あるいは手術療法により正常域に眼圧を下降させたにもかかわらず、視神経障害の進行を停止させることのできない症例をしばしば経験することから、緑内障性視神経障害の発生に眼圧に依存しない因子の関与が強く予測される。

最近、実験緑内障眼を用いた研究⁴⁾⁵⁾や剖検緑内障眼の病理学的検査⁶⁾⁷⁾から、本症の病態に網膜神経節細胞のアポトーシスが関わることが推定され注目されている。現時点で緑内障性視神経障害のすべてがアポトーシスに由来するとは断言できないものの、緑内障眼では健康眼よりも有意に高い頻度で網膜神経節細胞のアポトーシスが生じており、緑内障病期が進行するとともにその出現頻度が増すことから⁶⁾⁷⁾、これが緑内障の分子病態に重要な役割を果たしていると考えられる。しかしながら、緑内障性視神経障害における網膜神経節細胞のアポトーシスを誘導する分子メカニズムについては確定的な見解は得られていないものの、神経栄養因子の枯渇⁸⁾、虚血⁹⁾、グルタミン酸の過剰分泌⁹⁾や一酸化窒素代謝異常¹⁰⁾の関与が報告され注目されている。さらに、これに加え近年 NTG 患者血清中に、ロドプシン¹¹⁾や 60 kDa 熱ショック蛋白質 (HSP 60)¹²⁾、27 kDa HSP 27 や α -クリスタリン¹³⁾などの各種網膜抗原に対する自己抗体の存在が報告され、これら網膜抗原に対する自己免疫機序が網膜神経節細胞のアポトーシスに関わることが推定されている。本総説では、緑内障の分子病態のうち特に自己免疫の機序に注目し、その緑内障性視神経障害との関連性について、我々の研究グループが最近得た結果を中心に解説する。

II 緑内障と自己免疫

1. 緑内障と自己免疫

緑内障と自己免疫との関連に関しては、1992 年に Cartwright ら¹⁴⁾が NTG と自己免疫疾患との関係について報告している。それによると、NTG 患者 67 例中 20 例 (30%) に自己免疫疾患が合併していた。一方、人種、年齢、性別をマッチングした高眼圧症 67 例では 5 例 (8%) にのみ自己免疫疾患の合併をみたことから、自己免疫機序が緑内障性視神経障害に関与していることを推定した。本邦では、山本ら¹⁵⁾が膠原病患者における緑内障患者の頻度を調べ免疫不全と緑内障の関係について報告した。すなわち、膠原病患者 153 例を検査し、NTG 6 例、POAG 2 例が発見され、中でも女性膠原病患者でその合併頻度が有意に高かったことから、膠原病を有する女性患者は NTG および POAG に高率に侵されやすいと結論した。

Wax ら¹⁶⁾の研究グループは 1994 年に NTG 44 例と、POAG 41 例に血清学的検査を行い、血清中単クローン性蛋白質および抗抽出性核抗原抗体が NTG 患者ではそれぞれ 8 例 (18%) および 13 例 (抗 SSA 抗体 8 例、抗 Smith 抗体 3 例、抗 SSB 抗体 2 例、抗 ribonuclear protein 抗体 1 例、30%) にみられたのに対し、POAG ではそれぞれ 0 例 (0%) および 1 例 (抗 SSA/SSB 抗体 1 例、2%) と NTG との間に有意な差がみられたことから、NTG 患者における視神経障害に液性免疫機序が関与していることを推定した。次いで、1995 年に Romano ら¹¹⁾は NTG 28 例、POAG 26 例に対し、ロドプシンへの免疫反応性を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を用いて調べたところ、NTG では POAG に比べて非常に高い反応性を示したことから、NTG 患者における視神経障害にロドプシンに対する自己免疫機序が関与していることを推定した。1998 年に、Wax ら³⁾は免疫グロブリン G および A の網膜神経節細胞、内外顆粒層への沈着を呈し、TdT-mediated dUTP biotin nick end labeling (TUNEL) 染色でアポトーシスが証明された NTG の 1 例を報告している。さらに、彼ら¹²⁾は抗 SSA 抗体陽性の NTG 10 例に血清学的検査を行ったところ、HSP 60 に対する免疫反応性が高かったことから、HSP 60 と緑内障性視神経症との関与を推定している。Tezel ら¹³⁾は NTG 60 例、高眼圧緑内障 36 例、正常者対照 20 例を対象に、ウエスタンブロット法、ELISA および免疫沈降法を用いて低分子量網膜抗原に特異的な免疫反応性を調べたところ、NTG では低分子量 HSP、すなわち α -クリスタリンと HSP 27 に対する免疫反応性が POAG および正常者対照に比べて統計学的に有意に高いことを明らかにした。さらに、この抗体が網膜にどのような影響を及ぼすかについてヒト剖検正常眼網膜やラット培養網膜細胞で免疫組織化学により検討したところ、ヒト網膜では

主に神経節細胞にアポトーシスがみられ、培養細胞では通常の 15 倍以上の頻度でアポトーシスが誘導された。以上のことから、彼らは網膜低分子量 HSP に対する高い血清抗体価は緑内障性視神経症の病態を考えるうえで重要な意味を持つことを強調した。これに加え、彼ら¹⁷⁾は剖検眼(POAG 6 眼, NTG 6 眼, 正常対照 6 眼)に免疫染色を施行して HSP 60 と HSP 27 の免疫染色性が緑内障眼で増加していることを明らかにしている。したがって、緑内障性視神経障害において種々の網膜蛋白質に対する自己免疫が関与すること、およびその中でも細胞防御機構を担う HSP に対する自己免疫が重要であることが推測される。HSP は種々のストレスから細胞を守るように働くことが知られている。これらに対する抗体が緑内障患者血清中で増加していることは、視神経障害を考えるうえで興味深い。それはもし、これらの自己抗体によって HSP による細胞防御機構が弱められるならば、視神経の易障害性もたらされ、低い眼圧でも緑内障性視神経障害の発生および進行が促進されると考えられるからである。

一般的に、自己免疫疾患における特異的組織障害にグリコサミノグリカンに交差反応性を示す血清自己抗体が重要な役割を果たしていることが知られている^{18)~20)}。グリコサミノグリカンおよびプロテオグリカンは視神経乳頭の細胞外基質の主要構成要素であり²¹⁾²²⁾、視神経乳頭の強度と弾性に強く関わっていると考えられている²³⁾²⁴⁾。そこで、Tezel ら²⁵⁾は異常血清自己抗体を有する緑内障患者血清のグリコサミノグリカンおよびプロテオグリカンに対する免疫反応性の有無を調べたところ、NTG 20 例、POAG 20 例全例が視神経乳頭プロテオグリカンに対する自己抗体を有していたのに対して、対照では 1 例も検出できなかった。また NTG 60 例、POAG 36 例、正常者対照 20 例のプロテオグリカンに対する血清抗体価を ELISA を用いて調べたところ、NTG では正常者対照のおよそ 2 倍、POAG のおよそ 1.5 倍の高い抗体価を有することを明らかにした。さらに、視神経乳頭のグリコサミノグリカンに対する免疫染色性は対照に比べ NTG で強かった。以上から、彼らはこれらの血清自己抗体が視神経乳頭の損傷に対しても易感受性を増加させることを推定した。

以上、緑内障と自己免疫に関する多くの報告から、緑内障性視神経障害の分子メカニズムに自己免疫機序の関与が強く推定される。実際の臨床で、手術などにより眼圧が低く保たれているにもかかわらず、視野障害の進行する症例や、眼圧の左右差がないのに視神経乳頭所見の左右差が著明な症例をしばしば経験する。こういった症例に自己免疫機序が関与していると考えれば、眼圧にあまり依存しない緑内障性視神経障害の説明が可能となり、さらに、それらの自己抗体が緑内障の臨床マーカーになる可能性も考えられる。そこで、我々は種々の緑内

障症例に血清学的検査を施行し、抗網膜自己抗体の有無を検討した。

2. 網膜自己抗体を示した緑内障症例

最初、我々は臨床経過において緑内障性視野障害の進行が眼圧経過のみで説明のつかない、ウエスタンブロット法と免疫組織法で血清自己抗体を検出できた 6 例を経験した^{26)~28)}。まず、症例 1 は 60 歳男性、初診時から著明な視神経乳頭所見および視野障害の左右差を呈した POAG で、経過観察中の平均眼圧は右眼 18.9±3.6(平均値±標準偏差)mmHg、左眼 17.6±3.0 mmHg と比較的強くコントロールされたにもかかわらず、視野障害が進行した。症例 2 は 74 歳女性、POAG 中期で経過中両眼圧は 15~19 mmHg であったが、視野進行が著しかった。この 2 例にウエスタンブロット法を用いて検討したところ、症例 1 および 2 はそれぞれ網膜可溶性 25 kDa および 50 kDa 蛋白質に対する自己抗体を有していることが判明した。さらに、免疫染色で両血清とも網膜神経節細胞を特異的に認識した。症例 3 は 42 歳男性、眼圧の左右差がほとんどないにもかかわらず、視神経乳頭所見および視野障害の左右差(右眼 Aulhorn-Greave's Stage 2, 左眼 Aulhorn-Greave's Stage 5)を呈し、眼圧が強くコントロールされたにもかかわらず(15 mmHg 以下)、視神経乳頭所見が悪化した POAG 症例で、症例 4 は両眼圧が 14 mmHg 以下にコントロールされたが、視野障害が悪化した 43 歳男性の NTG 症例、症例 5 は両眼圧が 12 mmHg 以下にコントロールされたが、右眼の中心視野が消失した 75 歳女性の NTG 症例、症例 6 は視神経乳頭線状出血を繰り返す、両眼圧が 18 mmHg 以下にコントロールされたが、視野障害が進行した 53 歳女性の POAG 初期症例であった。症例 3~6 の血清を用いて同様の検討を行ったところ、網膜可溶性 50 kDa 蛋白質に対する自己抗体を有し、免疫染色で患者血清がいずれも網膜神経節細胞を認識した。

これらの症例に共通している点は、比較的低い眼圧経過でも視神経乳頭所見や視野障害が悪化していることで、これは何か未知の機序が緑内障の進行に関係していることを強く推定していると考えられる。一方血清学的には、これら症例すべてで網膜可溶性 25 kDa あるいは 50 kDa 蛋白質に対する自己抗体を有し、その自己抗体は緑内障の病態に関わる網膜神経節細胞を免疫染色で特異的に認識した。したがって、この血清抗網膜神経節細胞自己抗体は網膜神経節細胞のアポトーシスと深く関係すると推定され、Wax ら^{3)11)~13)16)17)25)}の報告同様、自己免疫機序が関係する緑内障症例があることがわかった。

3. 網膜 50 kDa 抗原の同定と特徴

我々は次に緑内障患者のどれくらいの頻度に血清自己抗体が存在するのかを調べるために、当科緑内障専門外来通院中の POAG 56 例、NTG 23 例、および正常者対照 60 例に対し、血清学的検査を行い網膜抗原に対する自

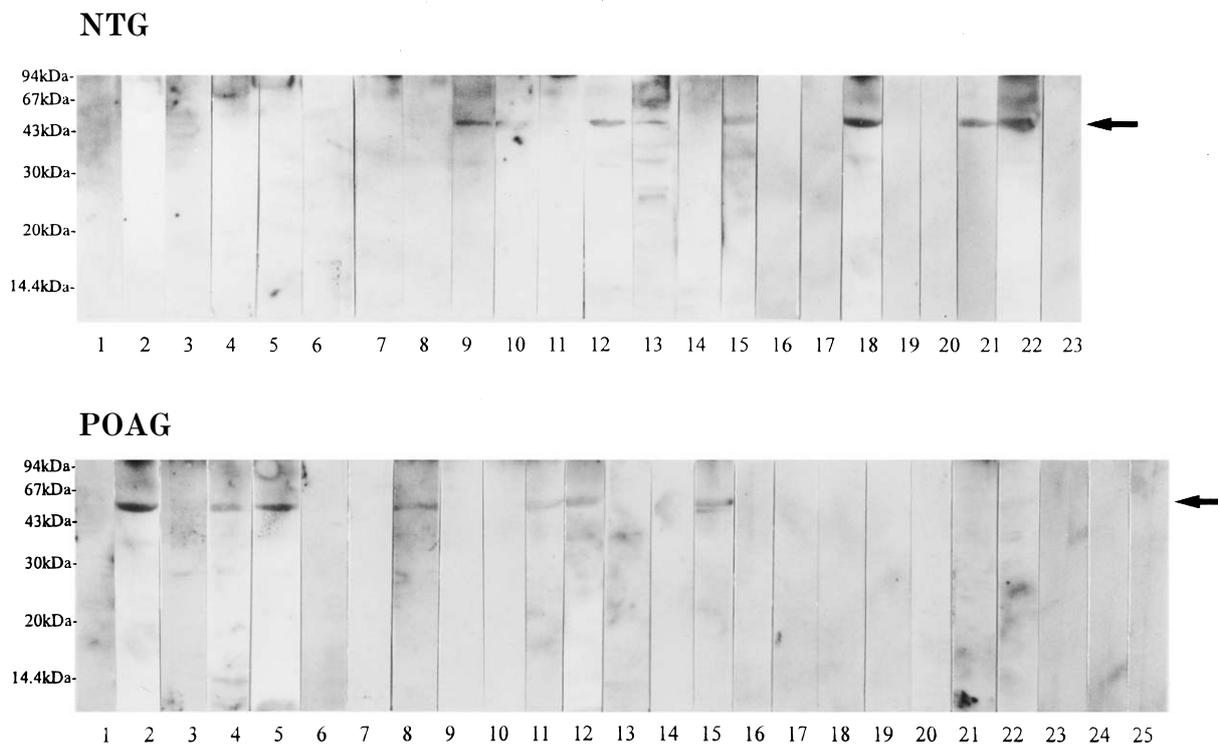


図1 ウェスタンブロット法による網膜自己抗原の検出。

Maruyama ら²⁹⁾の方法に従いウシ網膜可溶画分を用いてウェスタンブロット法を行った。一次抗体および二次抗体にはそれぞれ400倍希釈の患者血清および2,000倍希釈の horseradish peroxidase (HRP) 標識抗ヒト IgG ヤギ IgG を用いた。抗原抗体反応の検出には enzyme chemiluminescence (ECL) 法を用いた。23例および25例の normal-tension glaucoma (NTG) および primary open-angle glaucoma (POAG) 患者血清の結果を示す。特異標識された50 kDa バンドを矢印で示す。

己抗体の有無を検討した²⁹⁾。ウシ網膜可溶抗原を用いて血清400倍希釈の条件でウェスタンブロット法を行ったところ、POAG、NTGのそれぞれ約25%、正常者対照の約10%の症例に網膜可溶画分中の50 kDa蛋白質に対して、自己抗体を有することがわかった(図1)。さらに、この50 kDa蛋白質に対する自己抗体を有する緑内障患者および正常者血清からIgGを抽出し、50 kDa蛋白質の網膜内局在を調べるためにラット網膜を用いて免疫組織染色を行ったところ、緑内障患者のIgGのほとんどは網膜神経節細胞を特異的に標識したのに対し、正常者対照のIgGは網膜神経節細胞層と異なる部位と反応した。したがって、ウェスタンブロット法で同じ50 kDa蛋白質に対する自己抗体でも緑内障患者と正常者ではそれらの性質が異なることが判明した。そこで、緑内障患者血清が認識する50 kDa蛋白質を同定するために、二次元電気泳動法とin-gel digestion法という蛋白質化学的手法により50 kDa蛋白質の蛋白消化ペプチドを逆相カラムを装着した高速液体クロマトグラフィにより分離精製し、消化されたペプチドのアミノ酸配列を自動アミノ酸シーケンサーで検討したところ、これが neuron-specific enolase (NSE) であると判明した(図2)²⁹⁾。以上か

ら、緑内障患者にみられた抗NSE抗体は、免疫組織化学的検討により特異的に網膜神経節細胞に親和性を持ち神経節細胞のアポトーシスに関わることが推定された。

4. 抗NSE抗体の緑内障臨床像との関わり

次に、抗NSE抗体と緑内障病態との関係を明らかにするために、各種臨床所見と抗体の有無を比較検討した。POAGおよびNTGでそれぞれ年齢、性別、視神経乳頭所見、および視野障害の程度については抗体の有無で差はなかった。しかし、POAGにおいて抗体陽性群の経過中最高眼圧および平均眼圧は、抗体陰性群に比べてそれぞれ有意にまたは比較的に低い値を示した²⁹⁾。このことから、抗体を有する緑内障患者では低い眼圧経過でも視神経が障害され、病期が進行しやすいと考えるなら、先に示した症例において左右の眼圧の差が軽度でも視神経障害の差が大きくなることをうまく説明することができるかも知れない。したがって、以上のことは可能性の一つとして抗NSE抗体陽性を示す緑内障患者は視野障害が進行しやすい傾向にあり、抗NSE抗体は緑内障病勢を判定する一つの臨床マーカーになり得ると推定された。しかしながら、抗NSE抗体の産生の機構が視神経障害の原因であるか、あるいはその結果によるもの

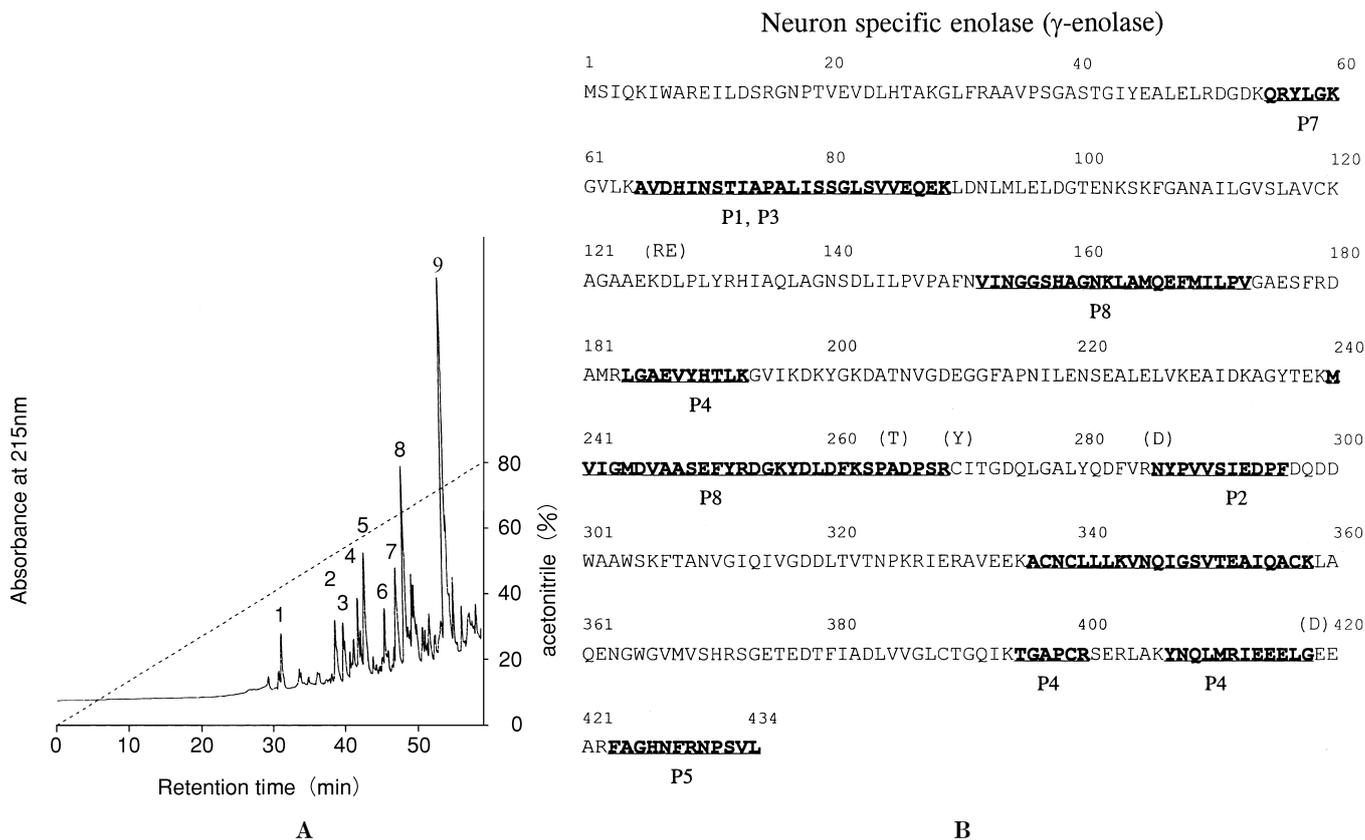


図 2 In-gel digestion 法による 50 kDa 抗原の同定。

A：二次元電気泳動により分離された 50 kDa に相当するバンドを切り出し、Ohguro ら³⁵⁾の方法に従って endoproteinase LysC により in-gel digestion を行った。消化ペプチドを C 18 逆相カラムを装着した高速液体クロマトグラフィにより分離した。ペプチドの分離には TFA/acetoneitrile 系を用いた。
B：分離されたペプチドを自動アミノ酸配列分析機でそれらの一次構造を明らかとしたところ、神経特異エノラーゼの配列に一致した。

なのかについては、今後さらなる検討が必要と考えられる。

5. Neuron-specific enolase

Enolase は解糖系酵素で、 α 、 β および γ の 3 型が存在する。 α -enolase は多くの組織に存在し、 β -enolase は主に筋肉に、そして γ -enolase (neuron-specific enolase) は神経と神経内分泌組織にのみ存在することがわかっている³⁰⁾。通常、enolase は homo-あるいは hetero-oligomer で存在する。近年、 α -enolase が癌関連網膜症 (cancer associated retinopathy, CAR) の自己抗原の一つであることが報告³¹⁾された。CAR は光受容体傍腫瘍症候群で、CAR を惹き起こす癌の原発病巣として肺小細胞癌や他の悪性腫瘍が知られている。癌細胞および網膜共通特異抗原に対して自己抗体ができ、それが網膜を障害すると考えられ³²⁾³³⁾、臨床的には羞明感や輪状暗点を伴う進行性の視野狭窄、網膜動脈の狭細化および、網膜電位図での a 波と b 波の異常で特徴づけられる疾患である。その発症機序として、enolase³¹⁾や recoverin³²⁾³⁴⁾³⁵⁾、heat shock cognate protein 70³⁵⁾、neurofilament³⁶⁾などの各種網膜抗原に対する自己免疫反応が光

受容体細胞のアポトーシスに関与していることがわかっている³⁷⁾。

Enolase に対する自己免疫反応が何故に 2 つの異なる網膜細胞層、すなわち、CAR では視細胞層、緑内障では神経節細胞層にアポトーシスを惹き起こすのかについては不明である。我々の研究では、緑内障患者にみられた抗 γ -enolase 抗体は正常者にみられた抗 γ -enolase 抗体に比べて免疫染色で網膜神経節細胞層を有意に高頻度で認識した。一方、Adamus ら³¹⁾は CAR 患者における抗 α -enolase 抗体が正常人にも同頻度で存在 (110 人中 10 人) し、それらの免疫染色性が我々の結果と同様に個々の症例で網膜の異なる部位を認識することを報告した。したがって、CAR 患者、緑内障患者および正常者の間で、抗 enolase 抗体の網膜細胞に対する免疫反応性に違いがあり、これが CAR では視細胞層、緑内障では神経節細胞層をそれぞれ障害する一つの要因であると推定されるが、これに関してもさらなる検討が必要と思われる。

6. 抗 NSE 抗体の網膜への影響

抗 NSE 抗体が網膜にどのような影響を及ぼすかを検

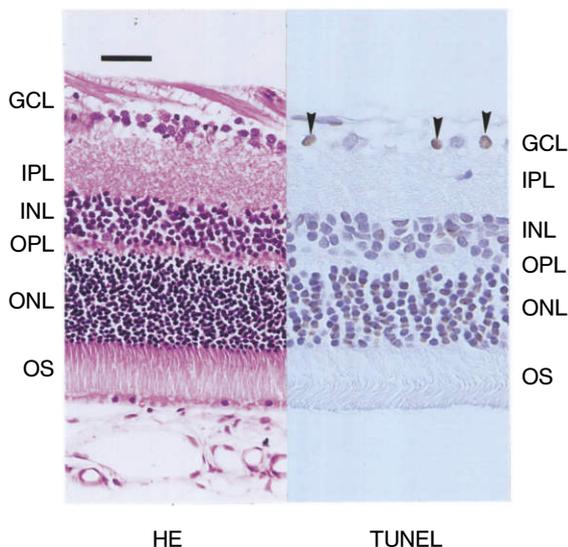


図3 抗 neuron specific enolase (NSE) 抗体を硝子体中に注入したラットの網膜組織所見。

抗 NSE 抗体をラットの硝子体中に注入後、2 週間後に還流固定し網膜切片を hematoxylin・eosin (HE) 染色または TdT-mediate dUTP biotin nick end labeling (TUNEL) 染色した。GCL: ganglion cell layer, IPL: inner plexiform layer, INL: inner nuclear layer, OPL: outer plexiform layer, ONL: outer nuclear layer, OS: outer segment。パーは 50 μm

討するために、ルイスラットの硝子体に緑内障患者血清から分離精製された IgG または精製された抗 NSE 血清を注入した後に、電気生理学および組織学的に網膜機能および形態の変化を調べた。そうしたところ、緑内障患者 IgG および抗 NSE 血清を硝子体に注入した眼球では、対照として正常血清を注入したものに比べて注入 2 週間後、網膜電位図の b 波の振幅が有意に低い値を示した。さらに、網膜の形態上 hematoxylin・eosin (HE) 染色では、対照に比べて緑内障患者 IgG および抗 NSE 血清を硝子体に注入したものでは明らかな組織破壊や炎症細胞浸潤はなかったものの、網膜内層の厚さが有意に薄くなっており、さらに、TUNEL 染色で網膜神経節細胞層に陽性細胞が多数あった(図3)。この TUNEL 陽性細胞が網膜神経節細胞であるかどうかを検討するために、TUNEL と網膜神経節細胞のマーカーである Thy-1³⁸⁾ に対する抗体を用いた二重染色を行ったところ、両染色に一致がみられたことから、TUNEL 陽性細胞が網膜神経節細胞であると考えた。さらにこれに加え、緑内障患者 IgG および抗 NSE 血清を硝子体に注入した網膜では、電子顕微鏡検査で網膜神経節細胞のアポトーシスの所見に一致する変性像をみたことから、緑内障患者 IgG および抗 NSE 血清は、直接網膜神経節細胞のアポトーシスを誘導する因子であると結論した²⁹⁾。しかし、Tezel ら¹³⁾が報告している網膜自己抗原の一つである α -クリスタリンに対する抗体を同様にラットの硝子体中に注射

したが、有意な網膜電位図の変化や TUNEL 陽性の網膜神経節細胞は検出されなかった。したがって、今回の我々の検討から、抗 NSE 抗体をラットの硝子体に注入することにより網膜主に神経節細胞を障害するモデルを作製することが可能であり、これらのモデルを用いることにより、緑内障の分子病態の理解と抗緑内障薬の効果の判定に役立つものと考えられた。したがって、現在これらの実験モデル動物を用いて実際に臨床で使用されている種々の抗緑内障薬の特に神経保護効果について検討している。

III ま と め

今回、我々は緑内障性視神経障害における自己免疫機序について、最近我々の得たデータを中心に解説した。現在のところ、緑内障において種々の網膜蛋白質に対する自己抗体を有する患者は約 20%前後存在するようで、その臨床的意義はまだ明らかでない。しかし、我々および他施設での検討では、このような自己免疫機序は眼圧によらない緑内障性視神経障害を惹き起こす一つの要因であることが強く推定される。もしそうであれば、これが今後緑内障の病勢を示す一つの臨床マーカーになり得る可能性がある。

文 献

- 1) Shields MB, Ritch R, Krupin T: The Glaucomas. In: Ritch R, et al (Eds): Classifications of the glaucomas. Mosby, St Louis, 717-725, 1996.
- 2) 白柏基宏: 機械障害説と血管障害説. 眼科診療プラクティス 10 緑内障診療の進め方. 文光堂, 東京, 78-79, 1994.
- 3) Wax MB, Tezel G, Edward PD: Clinical and ocular histopathological findings in a patient with normal-pressure glaucoma. Arch Ophthalmol 116: 993-1001, 1998.
- 4) Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ: Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. Invest Ophthalmol Vis Sci 36: 774-786, 1995.
- 5) Gracia-Valenzuela E, Shareef S, Walsh J, Sharma SC: Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. Exp Eye Res 61: 33-44, 1995.
- 6) Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, Smith SC, Pease ME: TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 115: 1031-1035, 1997.
- 7) Okisaka S, Murakami A, Mizukawa A, Ito J: Apoptosis in retinal ganglion cell decrease in human glaucomatous eyes. Jpn J Ophthalmol 41: 84-88, 1997.
- 8) Levin LA, Louhab A: Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy.

- Arch Ophthalmol 114 : 488—491, 1996.
- 9) **Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA** : Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. Arch Ophthalmol 114 : 299—305, 1997.
 - 10) **Neufeld AH, Hernandez R, Gonzalez M** : Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. Arch Ophthalmol 115 : 479—503, 1997.
 - 11) **Romano C, Barrett DA, Li Z, Pestronk A, Wax MB** : Anti-rhodopsin antibodies in sera from patients with normal-pressure glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 36 : 1968—1975, 1995.
 - 12) **Wax MB, Tezel G, Saito I, Gupta RS, Harley JB, Li Z, et al** : Anti-Ro/SS-A positivity and heat shock protein antibodies in patients with normal-pressure glaucoma. Am J Ophthalmol 125 : 145—157, 1998.
 - 13) **Tezel G, Seigel GM, Wax MB** : Autoantibodies to small heat shock proteins in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 39 : 2277—2287, 1998.
 - 14) **Cartwright MJ, Grajewski AL, Friedberg ML, Anderson DR, Richards DW** : Immune-related disease and normal-tension glaucoma. A case-control study. Arch Ophthalmol 110 : 500—502, 1992.
 - 15) **Yamamoto T, Maeda M, Sawada A, Sugiyama K, Taniguchi T, Kitazawa Y, et al** : Prevalence of normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in patients with collagen diseases. Jpn J Ophthalmol 43 : 539—542, 1999.
 - 16) **Wax MB, Barrett DA, Pestronk A** : Increased incidence of paraproteinemia and autoantibodies in patients with normal-pressure glaucoma. Am J Ophthalmol 117 : 561—568, 1994.
 - 17) **Tezel G, Hernandez MR, Wax MB** : Immunostaining of heat shock proteins in the retina and optic nerve head of normal and glaucomatous eyes. Arch Ophthalmol 118 : 511—518, 2000.
 - 18) **Faaber P, Capel PJ, Rijke GP, Vierwinden G, van de Putte LB, Koene RA** : Cross-reactivity of anti-DNA antibodies with proteoglycans. Clin Exp Immunol 55 : 502—508, 1984.
 - 19) **Faaber P, Rijke TP, van de Putte LB, Capel PJ, Berden JH** : Cross-reactivity of human and murine anti-DNA antibodies with heparan sulfate. The major glycosaminoglycan in glomerular basement membranes. J Clin Invest 77 : 1824—1830, 1986.
 - 20) **Hansen CH, Otto E, Kuhlemann K, Forster G, Kahaly GJ** : Glycosaminoglycans in autoimmunity. Clin Exp Rheumatol 14 : S 59—S 67, 1996.
 - 21) **Caparas VL, Cintron C, Hernandez-Neufeld MR** : Immunohistochemistry of proteoglycans in human lamina cribrosa. Am J Ophthalmol 112 : 489—495, 1991.
 - 22) **Sawaguchi S, Yue BYJT, Iwata K, Fukuchi T, Kaiya T** : Sulfated proteoglycans in the human lamina cribrosa. Invest Ophthalmol Vis Sci 33 : 2388—2398, 1992.
 - 23) **Ruoslahti E** : Structure and biology of proteoglycans. Annu Rev Cell Biol 4 : 229—255, 1988.
 - 24) **Fukuchi T, Sawaguchi S, Yue BYJT, Iwata K, Hara H, Kaiya T** : Sulfated proteoglycans in the lamina cribrosa of normal monkey eyes and monkey eyes with laser-induced glaucoma. Exp Eye Res 58 : 231—243, 1994.
 - 25) **Tezel G, Edward DP, Wax MB** : Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma. Arch Ophthalmol 117 : 917—924, 1999.
 - 26) **Ikeda Y, Maruyama I, Ohguro H** : Autoantibodies against retinal ganglion cells in primary open angle glaucoma. Jpn J Ophthalmol (in press)
 - 27) **Ikeda Y, Maruyama I, Ohguro H, Katsushima H** : Two cases of primary open angle glaucoma with serum autoantibody against retinal ganglion cells. Journal of the Eye 17 : 861—866, 2000.
 - 28) **Maruyama I, Ohguro H, Ikeda Y** : Two cases of normal tension glaucoma and two of primary open angle glaucoma with serum autoantibody against retinal ganglion cells. Sapporo Med J 69 : 11—18, 2000.
 - 29) **Maruyama I, Ohguro H, Ikeda Y** : Retinal ganglion cells recognized by serum autoantibody against γ -enolase found in glaucoma patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 41 : 1657—1665, 2000.
 - 30) **Shimizu A, Suzuki F, Kato K** : Characterization of $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$ and $\alpha\gamma$ human enolase isozymes and preparation of hybrid enolases ($\alpha\gamma$ and $\alpha\beta$) from homodimeric forms. Biochem Biophys Acta 748 : 278—284, 1983.
 - 31) **Adamus G, Aptsiauri N, Guy J, Heckenlively J, Flannery J, Hargrave PA** : The occurrence of serum autoantibodies against enolase in cancer-associated retinopathy. Clin Immunol Immunopathol 78 : 120—129, 1996.
 - 32) **Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ** : A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. Ann Neurol 28 : 162—167, 1990.
 - 33) **Grunwald GB, Klein R, Simmonds MA, Korngruth SE** : Autoimmune basis for visual paraneoplastic syndrome in patients with small-cell lung carcinoma. Lancet 1985 : 658—661, 1985.
 - 34) **Adamus G, Machnicki M, Seigel GM** : Apoptotic retinal cell death induced by antirecoverin autoantibodies of cancer-associated retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 38 : 283—291, 1997.
 - 35) **Ohguro H, Ogawa K, Nakagawa T** : Both recoverin and hsc 70 are found as autoantigens in patients with cancer-associated retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 40 : 82—89, 1999.
 - 36) **Korngruth SE, Kalinke T, Grunwald GB, Schutta H, Dahl D** : Anti-neurofilament antibodies in the sera of patients with small cell

- carcinoma of the lung and with visual paraneoplastic syndrome. *Cancer Res* 46 : 2588—2595, 1986.
- 37) **Ohguro H, Ogawa K, Maeda T, Maeda A, Maruyama I** : Cancer-associated retinopathy induced by both anti-recoverin and anti-hsc 70 antibodies *in vivo*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 3160—3167, 1999.
- 38) **Beale R, Osborne N** : Localization of the Thy-1 antigen to the surfaces of rat retinal ganglion cells. *Neurochem Int* 4 : 581—595, 1982.
-