

網膜色素変性の進行にかかわる免疫細胞として、末梢血の炎症性単球を発見！ ——炎症性単球をターゲットとした新しい治療薬の開発へ——

2022年 3月 15日
国立大学法人九州大学 九州大学病院

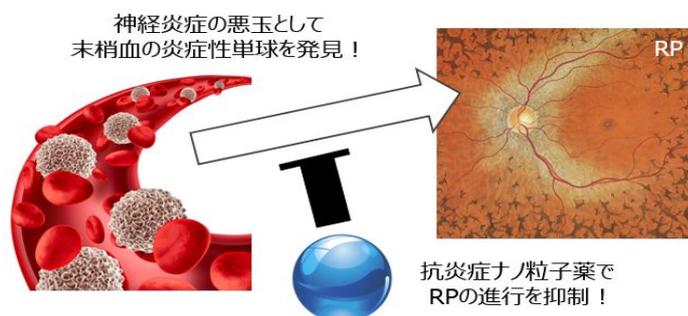
ポイント

1. 網膜色素変性の進行には「神経炎症」とよばれる網膜への免疫反応が関与しますが、どの免疫細胞が悪玉として働くのかは不明でした。
2. 本研究で、もともと網膜に存在するミクログリアが網膜保護的に働くのに対して、末梢血由来の単球／マクロファージが網膜色素変性を進行させることがわかりました。
3. 炎症性単球をターゲットとしたナノ粒子薬によって、モデル動物での治療効果が得られており、現在臨床応用に向けた治療開発が進められています。

概要

網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa: RP) は遺伝性の難病ですが、その進行には遺伝子変異だけではなく「神経炎症」とよばれる免疫反応が大きく関与します。神経炎症には多面性があり、網膜変性に正にも負にも作用しますが、どの免疫細胞が RP を進行させるエフェクターかは分かっていませんでした。

九州大学大学院医学研究院眼科学の園田康平教授、村上祐介講師らの研究グループは、RP における神経炎症の役割について解析を進め、もともと網膜に存在するミクログリアが網膜保護的に働くのに対して、末梢血の炎症性単球と単球由来マクロファージが、RP を進行させることを突き止めました。さらに炎症性単球を強力に抑制する薬剤として、スタチンを封入したナノ粒子薬を静脈内投与したところ、RP モデル動物の網膜変性が大きく抑制されました。



これまでは網膜局所の神経炎症がフォーカスされてきましたが、今回の研究から全身的な免疫反応が RP に関与することが明らかとなりました。本成果をもとに、炎症性単球をターゲットとした新しいコンセプトの RP 治療薬の開発が、産学官連携で進められています。

本研究成果は、2022年3月2日に米国科学雑誌「PNAS Nexus」創刊号に掲載されました。

別紙

〈研究の背景〉

網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa: RP) は遺伝性の網膜変性疾患で、失明原因の第2位を占める難病です。患者さんは診断を受けても、手立てがないまま徐々に視力が低下していくのが現状で、一刻も早い治療開発が望まれます。

RPは視細胞(光を受容する神経細胞)に関連する遺伝子変異によって発症しますが、その進行には遺伝的要因だけではなく「神経炎症」とよばれる免疫反応が大きく関与します。神経炎症には多面性があり、網膜変性に正にも負にも作用しますが、どの免疫細胞がRPを進行させる悪玉なのかは分かっておらず、治療開発にもつながっていません。

〈研究内容と成果〉

RPモデルマウスを用いて神経炎症の解析を行い、もともと網膜に存在するミクログリアが網膜保護的に働くのに対して、末梢血の炎症性単球と単球由来マクロファージが、RPを進行させるエフェクターであることを突き止めました。またRP患者さんの末梢血で炎症性単球が増加しており、さらに炎症性単球が多いと視力低下の進行が速いことが分かりました。

この炎症性単球の活性を抑える薬剤として、スタチン封入ナノ粒子薬に着目しました。スタチンは高脂血症の治療薬ですが、ナノ粒子を介して単球に効率的に送達すると、強力な抗炎症作用を発揮します。実際にスタチン封入ナノ粒子を静脈内投与すると、RPモデル動物の炎症性単球とマクロファージの活性が低下し、網膜変性が大きく抑制されました。

〈今後の展開〉

これまでは網膜局所の神経炎症がフォーカスされてきましたが、今回の研究から全身的な免疫反応がRPに関与することが明らかとなりました。RPを増悪させる炎症性単球/マクロファージがどのような免疫学的プロファイルをもつのか、今後より詳細な解析が必要です。

また本研究で用いたスタチン封入ナノ粒子薬は、循環器領域での研究が先行していて、すでに医師主導治験でヒトでの忍容性が確認されています。現在我々はRP患者さんへの臨床応用を目指して治療開発を進めて産学官連携で難病治療薬を創出することを目指しています。

〈用語解説〉

* 1. ミクログリア

脳や網膜などの中枢神経組織に常在する免疫細胞。胎生期に卵黄嚢から流入し、中枢神経に生着する。定常状態では樹状突起を伸ばすが、活性化するとアメーバ状に変化する。中枢神経内を移動することができ、老廃物の処理やシナプス形成、神経損傷/再生など、中枢神経の健康と病気に大きな役割をもつ。

* 2. 単球とマクロファージ

単球：末梢血に存在する貪食能の高い免疫細胞。骨髄の前駆細胞から産生され、血液中を循環する。

マクロファージ：単球が血管壁を越えて組織に侵入すると、マクロファージに分化する。中枢神経は血管のバリアが強固であり、定常状態では単球が侵入できないが、病的状態では単球の浸潤が起こる。マクロファージも樹状からアメーバ型の形状をとり、外見だけではミクログリアと区別するこ

とが難しいが、由来の異なる免疫細胞としてそれぞれの特性・特徴をもつことが明らかになってきている。

* 3. ナノ粒子

ターゲットとする細胞に対して、薬剤を効率的に送達するためのドラッグデリバリーシステム。ナノからサブミクロンサイズのリポソームに化合物や核酸薬を封入することで、従来の薬剤よりも有効性を高めたり、副作用を軽減する。

<謝辞>

本研究は JSPS 科研費 (JP16H06268, JP19K09952, JP19K24033, JP19K18900)、九州大学病院 ARO 次世代医療センター (A56, A126)、上原記念生命科学財団の支援を受けました。またスタチン封入ナノ粒子薬は株式会社 SENTAN Pharma と共同で研究開発を行っており、臨床応用にむけて日本医療研究開発機構・難治性疾患実用化研究事業 (21ek0109512h0001) の支援を受けています。

<論文情報>

掲載誌 : PNAS Nexus

タイトル : Circulating inflammatory monocytes oppose microglia and contribute to cone cell death in retinitis pigmentosa

著者名 : Jun Funatsu, Yusuke Murakami, Shotaro Shimokawa, Shunji Nakatake, Kohta Fujiwara, Ayako Okita, Masatoshi Fukushima, Kensuke Shibata, Noriko Yoshida, Yoshito Koyanagi, Masato Akiyama, Shoji Notomi, Shintaro Nakao, Toshio Hisatomi, Atsunobu Takeda, Eleftherios I. Paschalis, Demetrios G. Vavvas, Yasuhiro Ikeda and Koh-Hei Sonoda

DOI : 10.1093/pnasnexus/pgac003

<お問い合わせ>

研究に関すること

九州大学病院眼科 講師 村上 祐介 (ムラカミ ユウスケ)

TEL: 092-642-5648 FAX: 092-642-5663

Mail: murakami.yusuke.407@m.kyushu-u.ac.jp

報道に関すること

九州大学病院総務課広報室 TEL: 092-642-5205 Mail: ibskoho@jimu.kyushu-u.ac.jp