

## 網膜変性疾患の視機能を回復させる低分子化合物群を同定

視機能を回復させる安価で簡便な治療法の開発に期待

### ポイント

- ① 網膜変性疾患では徐々に視機能（視力や視野）が低下していきます。特に網膜色素変性に対しては現時点で確立された治療法はありません。細胞移植治療や遺伝子治療の実用化が期待されますが、製造コストの高さ、手技の専門性、侵襲性の高さなど解決すべき問題点も残されています。
- ② 我々は、網膜変性疾患モデル動物に対し低分子化合物群を眼内に注射するのみで、視細胞タンパク質であるロドプシンを発現する細胞を網膜内で増加させ、視機能を回復させることに成功しました。
- ③ 今後、網膜変性疾患に対する安価で簡便な治療薬の開発が期待されます。

### 概要

代表的な網膜変性疾患である網膜色素変性（成人中途失明原因第3位）や加齢黄斑変性（同第4位）に対して、iPS細胞（※1）による細胞移植治療や、遺伝子治療に関する研究が行われています。将来的な実用化が期待されますが、製造コストの高さ、手術手技の専門性、侵襲性の高さなどの課題も残されており、視機能（視力や視野）が低下した患者さんが対象となっています。しかし、日常診察する患者さんの多くは視機能が維持されています。特に網膜色素変性では有効な治療法が未だ確立されておらず、早期発見が視機能維持に結びついていません。細胞移植治療や遺伝子治療だけでなく、安価で簡便な早期介入治療法も並行して開発する必要があります。

九州大学大学院医学研究院眼科学分野の園田康平教授、村上祐介講師、有馬充助教（当時）、藤井裕也大学院生（当時）らの研究チームは、培養細胞を用いた実験で低分子化合物のスクリーニングを行い、4種類の低分子化合物群を同時に投与するだけで、ミュラー細胞（網膜グリア細胞の一種で非神経細胞）が網膜視細胞へ効率的に分化することを発見しました。また、複数の網膜変性疾患モデルを用いた動物実験で、4種類の低分子化合物群を同時に眼内へ注射だけで、視細胞に特徴的なタンパク質の一つであるロドプシンを産生する細胞が網膜内で増加し、変性によって失われた視機能が回復することを示しました。さらに、網膜内で出現したロドプシン陽性細胞の起源が、ミュラー細胞であることも確認しました。

今回の成果から、網膜変性疾患に対する安価で簡便な新規治療薬の開発が期待されます。早期治療介入により視機能を維持できれば、多くの網膜変性疾患患者さんにとって福音になると考えています。

本研究成果は、米国科学雑誌「PLOS ONE」オンライン版に2023年2月23日（木）（米国東部時間）に掲載されました。

## 【研究の背景と経緯】

代表的な網膜変性疾患である網膜色素変性や加齢黄斑変性に対し、これまで細胞移植治療や遺伝子治療に関する臨床研究、臨床試験がたくさん行われてきました。これらの治療法は有効であり将来的な実用化が期待されるものの、解決すべき課題が残されており、今のところ視機能が大きく低下し、社会的失明に至った患者さんが対象となっています。我々は、多くの網膜変性疾患患者さんを日常で診察していますが、その多くは視機能が維持されています。このような患者さんに対する早期介入治療法が開発できれば、生涯に渡り生活の質（Quality of Life: QOL）を守ることができます。そこで、細胞移植治療や遺伝子治療の前段階で行うことのできる、安価で簡便な治療法の開発に取り組みました。

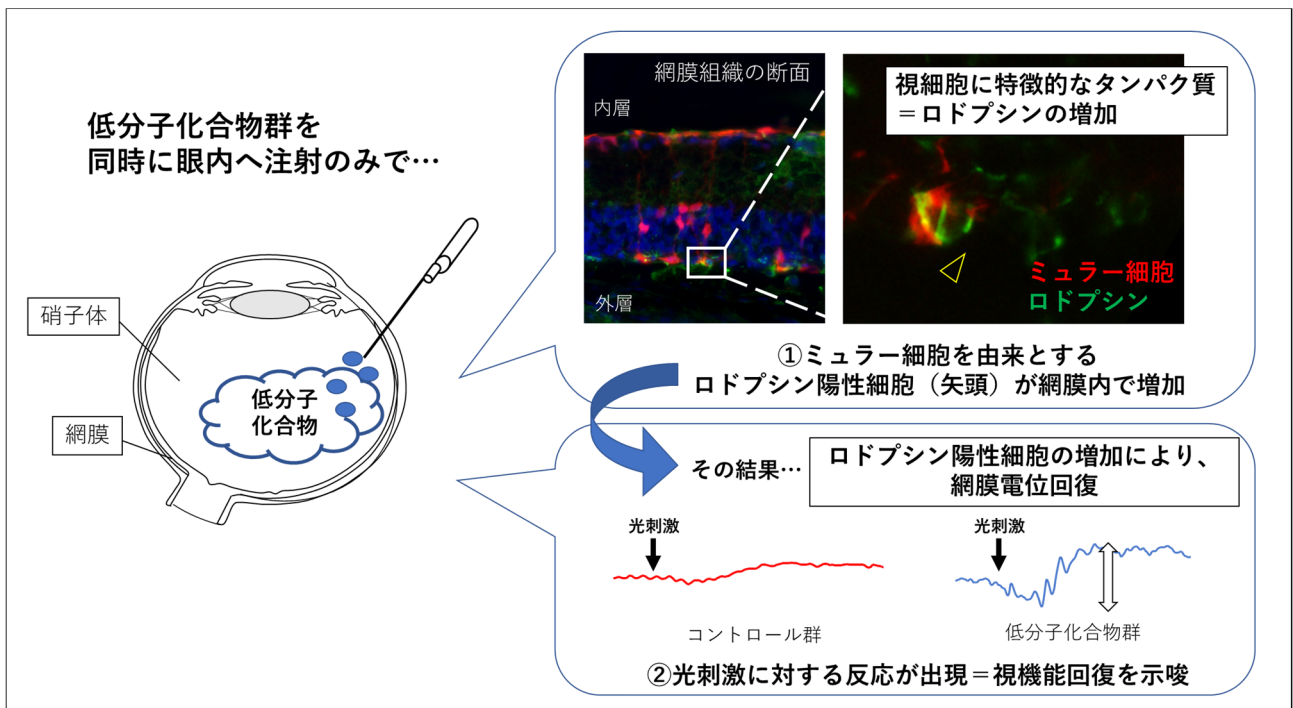
## 【研究の内容と成果】

「安価」で「簡便」であることが命題であるため、「低分子化合物」を「同時に眼内に注射する」だけで網膜視細胞を創り出すことができないかと考えました。我々はまず、複数の低分子化合物を治療薬候補に挙げ、培養細胞を用いた実験ですべての組み合わせを検証し、4種類の低分子化合物群を同時に培養液に加えるだけで、ミュラー細胞が網膜視細胞へ効率的に分化することを見出しました。これまでも、順番に低分子化合物の刺激を加えることで、非神経細胞から網膜神経細胞への分化を実現した報告はありますが、複数の化合物を「同時に加えるだけ」で網膜視細胞を生み出したという報告はありません。我々はさらに、この現象が生体内でも再現できるかどうか確かめました。網膜変性疾患動物モデルを用いた実験で、これらの4種類の低分子化合物群を「同時に眼内に注射するだけ」で、視細胞に特徴的なタンパク質であるロドプシンを産生する細胞が確かに網膜内で増加することを突き止めました。また、このロドプシン陽性細胞の起源がミュラー細胞であり、ロドプシン陽性細胞の出現によって視機能が回復することも示しました。

## 【今後の展開】

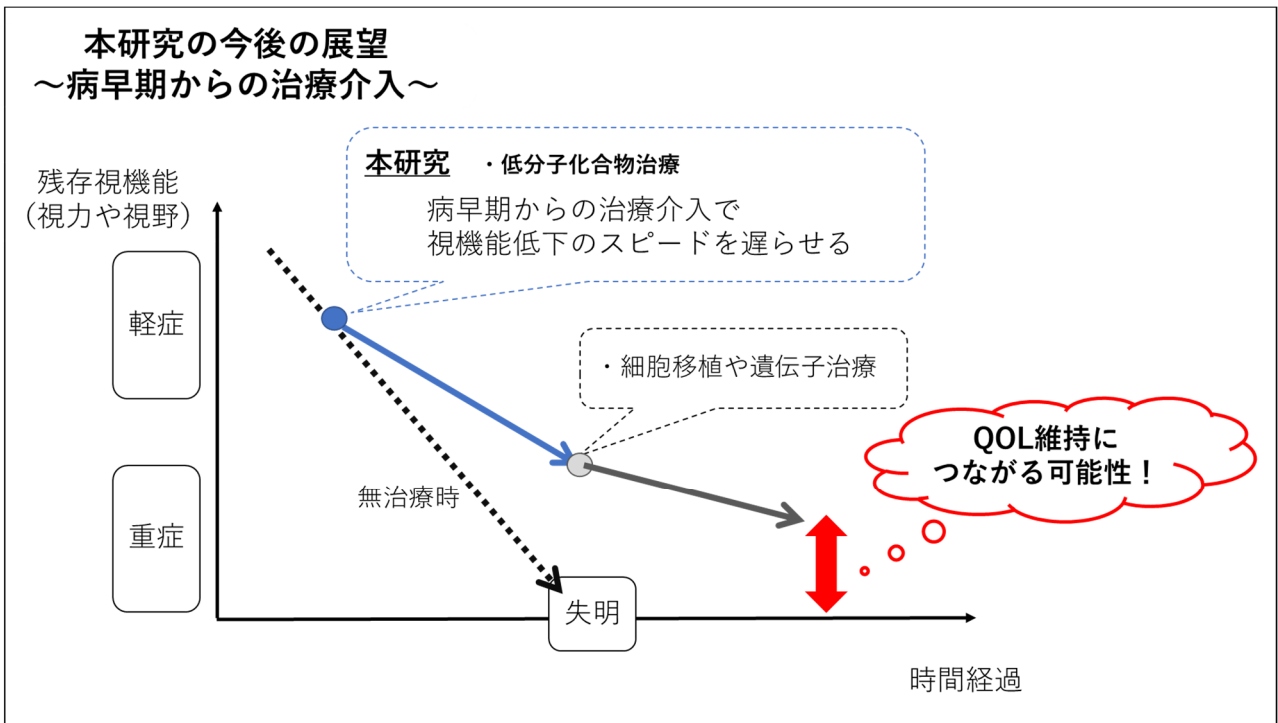
「低分子化合物群」の「同時注射」のみで視機能を維持できるのであれば、今までにない「安価」で「簡便」な治療法となると考えられます。ただし、この治療法はあくまで対症療法です。網膜色素変性などの遺伝性疾患に対しては、やはり遺伝子治療が根治療法となりますし、加齢黄斑変性で網膜が大きく傷んでいる患者さんに対しては、もはやミュラー細胞自体も傷害を受けていますので、細胞移植治療の方が有用である可能性があります。

この治療は安価で簡便であるため、病早期の段階から繰り返し行うことが最大の利点です。細胞移植治療や遺伝子治療の前段階で、どの病院、どのクリニックでも行うことのできる治療法にするべく、今後も開発を継続していきます。



【参考図 1】

本研究では、低分子化合物群を同時に眼内注射のみで①網膜ミュラー細胞由来と考えられるロドプシン陽性細胞が網膜の外層で増加し、増加したロドプシン陽性細胞を有する網膜において、②網膜機能検査である網膜電図の反応が回復しました。



【参考図 2】

本研究の低分子化合物による治療は安価で簡便、病早期の段階から繰り返し行うことができます。病期が進行、重症化する前の段階から治療を行うことができるので、視機能低下のスピードを遅らせることで、QOLの維持につながる可能性があります。

### 【用語解説】

(※1) iPS 細胞 (Induced pluripotent stem cell)

人工多能性幹細胞のことで、様々な組織や臓器の細胞に分化する能力そしてほぼ無限に増殖する能力をもつ細胞である。網膜変性疾患に対する細胞治療として、iPS 細胞より分化・誘導された網膜・視細胞シートや視細胞を、網膜下へ移植する手法が臨床研究・臨床試験で行われている。

### 【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP18H02956, JP21H03094) の助成を受けたものです。

### 【論文情報】

掲載誌：PLOS ONE

タイトル：Rhodopsin-positive cell production by intravitreal injection of small molecule compounds in mouse models of retinal degeneration

著者名：Yuya Fujii, Mitsuru Arima,\* Yusuke Murakami, Koh-Hei Sonoda

D O I : 10.1371/journal.pone.0282174

### 【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学病院 眼科 医員 藤井 裕也 (フジイ ユウヤ)

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

Mail : fuji.yuya.338@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報室

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp