

令和3年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		グリオースシス阻害を介した網膜色素変性症緩和薬の開発		
新規・継続の別		新規 ・ (継続)		
研究代表者	所属	奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域・発生医科学研究室	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	笹井 紀明		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス領域・発生医科学	/	/
	職名・氏名	角谷 美典		○
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・近藤亨		
概要 (100～150字程度)		網膜色素変性症 (retinitis pigmentosa; RP) は、眼球網膜の中にある光受容細胞が継続的な光刺激に暴露されることにより引き起こされる眼疾患の1つで、光受容細胞が徐々に壊死しながら周囲の細胞に影響を及ぼし、最終的には網膜全体が機能不全に陥って失明へと至る。本研究はその初期段階に着目し、その症状進行緩和の方策を考案するものである。		
研究目的 (300字程度)		Prominin-1 (Prom1) は5回膜貫通型の受容体タンパク質をコードする、RP原因遺伝子の1つであり、貴研究所・近藤教授と共同でProm1変異が引き起こすメカニズムの解析を進めている。最近、申請者は、Prom1 ノックアウトマウスではグリオースシス(膠細胞増多症)を生じることを明らかにした。グリオースシスはグリア細胞(神経系器官に存在する増殖性の非神経細胞)が異常活性化を起こしている状態で、網膜症状の憎悪につながる。したがって、異常に活性化するグリア細胞の増殖を選択的に抑制することにより、間接的にはあるが網膜症状の進行を抑制することが期待できる。そこで、グリア細胞の増殖を選択的に抑制する薬剤をProm1変異マウスに投与し、網膜症状を改善することを目指した。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		グリア細胞は神経組織に多数存在する非神経系の増殖性細胞で、神経細胞とは異なる代謝系をとることが示唆されている。たとえば、グリア細胞の一種であるミクログリアにおいては、核酸の骨格であるピリミジンのde novo合成(新生合成)が亢進していることが報告されている(PMID: 27658519, 2016)。したがって、このピリミジン合成経路を阻害することにより、ミクログリアを始めとするグリア細胞の増殖を抑制し、間接的に光受容細胞の壊死の進行を抑制できると考えられる。また最近、貴研究所の近藤教授は、同じde novo合成が幹細胞に特異的に起こっており、こ		

	の合成経路上で機能するジヒドロオルト酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) の活性を阻害剤を使って抑制することにより、幹細胞特異的に細胞増殖を抑制することを示した (Kondo, 2020)。このことから、比較的分化度が低い細胞で DHODH が仲介するピリミジンの新生経路が活発化していると考えられる。そこで、Prom1 変異網膜に存在する増殖性の細胞に DHODH 阻害剤を投与することにより、選択的な増殖・生存抑制を行い、表現型(グリオース、光受容細胞の壊死)の緩和が起これと期待した。 評価系として、RP が起こり始める初期である 2-3 週齢に、表現型を緩和すると期待される薬剤を2種類、数回にわたって投与し、その表現型を次の指標で評価した。 (a) 外顆粒層の細胞数が薬剤投与により回復しているか(ヘマトキシリン・エオシン染色)。 (b) 光受容細胞が傷害または変性した時に活性化されるグリア細胞のマーカーGFAP が減少しているか(GFAP の抗体染色)。 (c) 網膜が傷害を受けた時に上昇する遺伝子(Edn2 や Bcl-3)の発現量が抑制されているか(定量 PCR)。 (d) アポトーシス(プログラム細胞死)を起こす細胞が減少しているか(TUNEL 法)。 現在、投与がほぼ終了し、結果の解析を進めている。 2021 年度にはウェブ会議を 1 回、貴研究所訪問を 1 回行い、研究の進捗の報告を行った。また、論文執筆に向けた打ち合わせを行ったほか、次年度の研究費申請についての戦略の検討を行った。これに伴い、近藤教授より研究材料の分与を受け、現在それらを活用して解析を進めている。
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のことなし 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のことなし 【新聞報道】 なし