

2023年6月19日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

視覚再生遺伝子治療の効果を高める手法を発見

－失明の克服・実用化に向けて－

慶應義塾大学医学部眼科学教室の栗原俊英准教授、堅田侑作特任助教、同先端医科学研究所・脳科学研究部門の田中謙二教授らの研究グループは、光受容を制御する神経回路を精査する中で、光遺伝学（注1：オプトジェネティクス）を利用した視覚再生遺伝子治療の効果を向上させる手法を発見し、これにスターバーストアマクリン細胞（注2）が関わっていることを世界で初めて確認しました。

光遺伝学を利用した視覚再生遺伝子治療法は、若者の失明原因のトップである網膜色素変性症（注3）をはじめとした失明難病疾患を克服する技術の一つとして注目を集めているものです。既に海外では治験も行われていますが、従来の手法だけでは視力を取り戻すまでは難しく、さらなる改善が必要とされています。今回、動物実験において視力を取り戻せる方法論を確認し、今後の視覚再生治療の実用化に応用されることが期待されます。

本研究成果は、2023年5月11日（グリニッジ標準時）に *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development* に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

網膜色素変性症をはじめとする遺伝性網膜疾患は未だ治療法のない主要な失明疾患で、世界で200万人以上の方がこの疾患で苦しんでいます。しかし、近年さまざまな技術を応用した治療法の開発が活発に進められています。その一つが光遺伝学（オプトジェネティクス）という技術です。これを応用して病気の方の目の中でも働くことのできる光センサー遺伝子を送り込んで視覚を再生できることが知られており、現在海外では治験も複数行われています。しかし、健常人と同等の見え方を再生させることは現状では難しく、改良法の研究が求められています。今回、栗原俊英准教授ら、田中謙二教授らが開発した KENGE-tet システム（注4）による遺伝子改変マウスを利用して光受容を制御する神経回路を精査し、視覚再生遺伝子治療の効果とそのメカニズムの研究を行いました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では視細胞は失いながらも網膜神経節細胞でのみ光センサーが発現する *Htr5b-tTA::tetO-ChR2* (5B) マウスと網膜神経節細胞とスターバーストアマクリン細胞で光センサーが発現する *Chrm4-tTA::tetO-ChR2* (M4) マウス (図 1A) を用いて、実験を行ったところ、M4 マウスでは 5B マウスにくらべて 50%以上の神経の光応答の増強が確認され (図 1B)、5B マウスでは視力まで回復できなかったのが、M4 マウスでは視力を取り戻していることが確認されました (図 1C)。

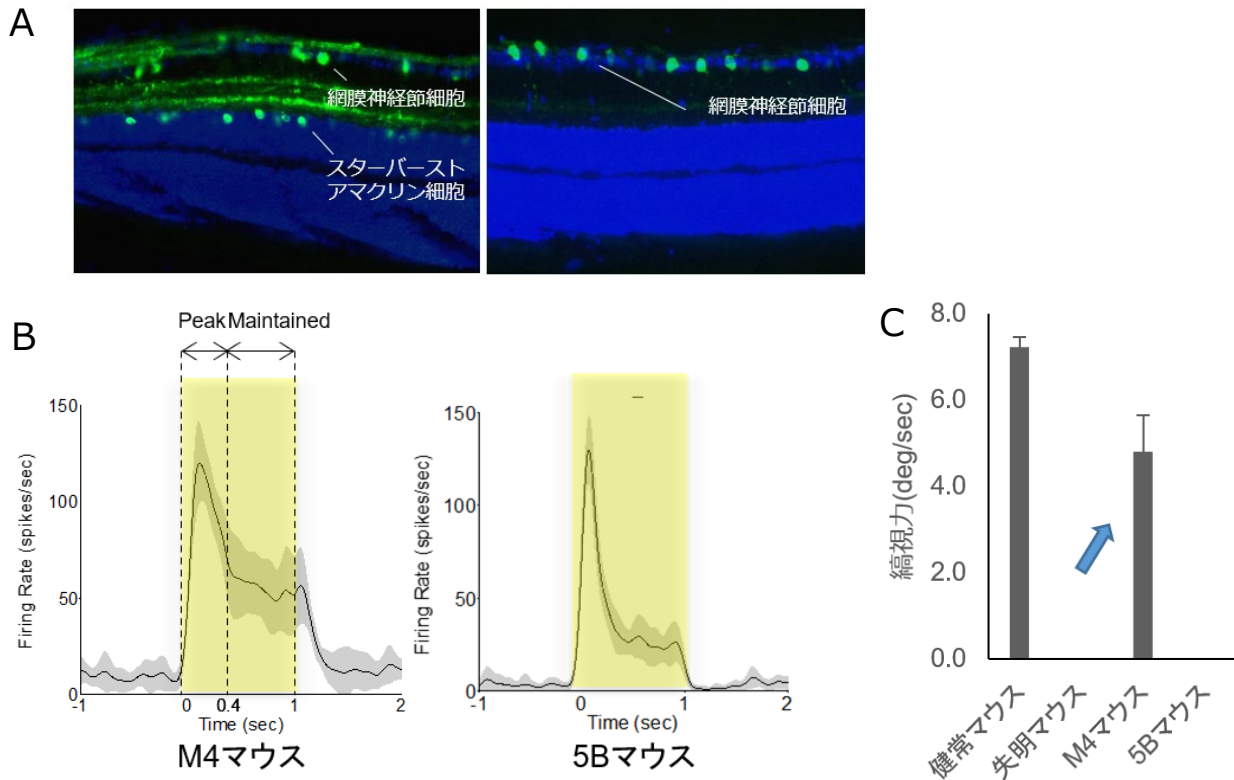


図 1. (A) 網膜における M4 マウスと 5B マウスの遺伝子発現の違い。M4 マウスでは網膜神経節細胞とスターバーストアマクリン細胞で遺伝子発現が認められる一方、5B マウスでは網膜神経節細胞のみでの遺伝子発現だった。(B) 網膜神経節細胞の神経活動記録。M4 マウスでは 5B マウスに比べて Maintained 波形が 50%大きくなることが確認された。(C) 視力測定結果。失明マウスでは認識できなかった縞を M4 マウスでは認識できることが確認された。(当該論文より図を一部改変して引用)

そして、この光応答の増強効果は gap 結合という神経同士の連絡通路を阻害すると消失することから、スターバーストアマクリン細胞が gap 結合を介して視覚再生効果を強化していることが明らかにされました (図 2)。この成果は、現在栗原俊英准教授、堅田侑作特任助教らが国の助成金を得て並行して進めているプロジェクトをはじめ、視覚再生遺伝子治療の実用化に応用されることが期待されます。

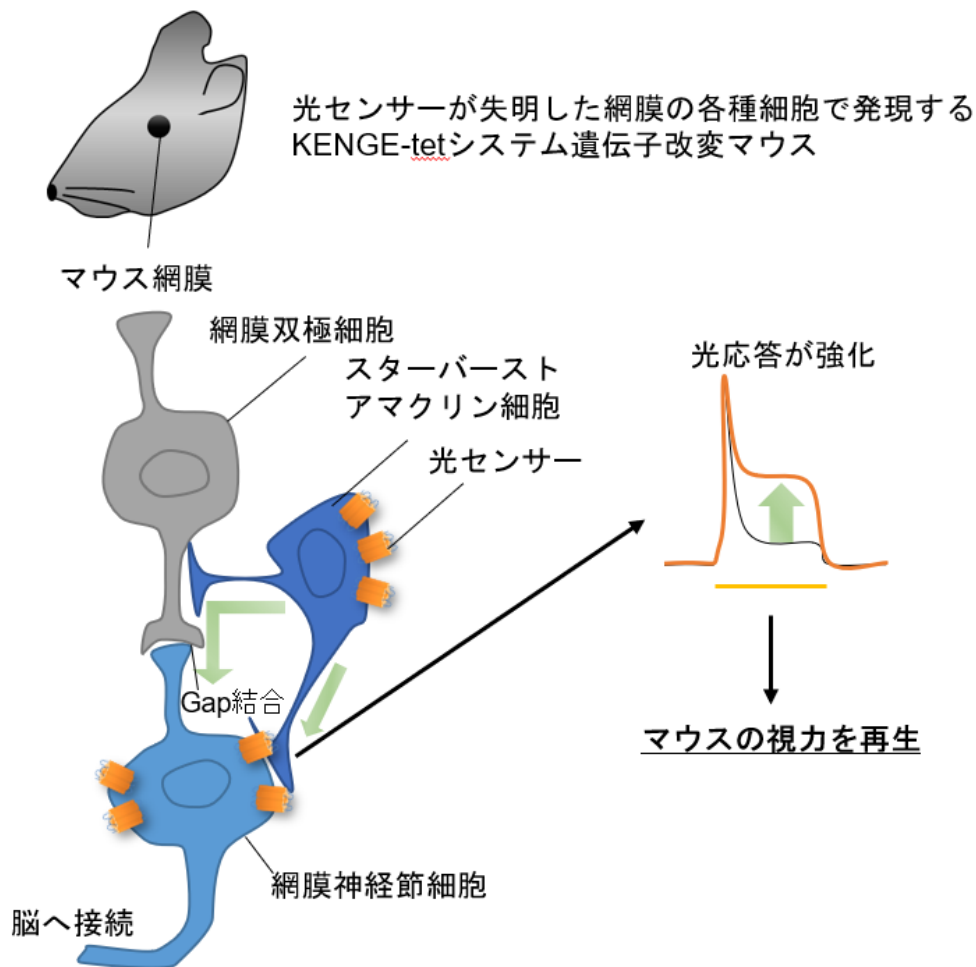


図 2. スターバーストアマクリン細胞からの光信号が視覚再生効果を強化。スターバーストアマクリン細胞から発生した光信号が Gap 結合を介して網膜神経節細胞の光応答を増強。マウスの視力再生につながっていることが確認された。(当該論文より図を一部改変して引用)

3. 特記事項

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構・令和4年度「革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST)」(JP22gm1510007)、日本学術振興会 科学研究費助成事業 (JP15K10881、JP18K09424、JP20K22692)、慶應義塾大学博士課程学生研究支援プログラム、坂口光洋記念慶應義塾医学振興基金慶應義塾大学医学研究助成、武田科学振興財団ビジョナリーリサーチ継続助成及び Global Ophthalmology Awards Program 2020 from Bayer Consumer Care AG の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル: Starburst amacrine cells amplify optogenetic visual restoration through gap junctions

タイトル和訳: スターバースト型アマクリン細胞は、ギャップ結合を介して光遺伝学的視覚再生効果を高める

著者名：堅田侑作、國見洋光、芹澤奈保、李德鎬、小林憲太、根岸一乃、岡野栄之、田中謙二、
坪田一男、栗原俊英

掲載誌：Molecular Therapy - Methods & Clinical Development

DOI: 10.1016/j.omtm.2023.05.011

【用語解説】

(注 1) 光遺伝学 (オプトジェネティクス)：光センサーの役割を持つ遺伝子を遺伝子操作によって生体細胞に導入して、光反応性を付与する技術。

(注 2) スターバーストアマクリン細胞：網膜に存在し、視覚信号を処理する役割を持つ特殊な神経細胞。

(注 3) 網膜色素変性症：本邦の失明原因の 2 位を占める、未だに予防法も治療法も確立されていない厚生労働省の指定難病。視野が徐々に失われ、視力も低下する。

(注 4) KENGE-tet システム：マウスの特定の種類の細胞だけに光センサーのタンパク質を、安定かつ多量に遺伝子発現させるシステム。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 眼科学教室

准教授 栗原 俊英 (くりはら としひで)

TEL : 03-5315-4132 FAX : 03-5363-3274 E-mail : kurihara@z8.keio.jp

<http://lab.opthal.med.keio.ac.jp/program/kuriharas-lab>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>