

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02956

研究課題名（和文）自然炎症局所制御による網膜前駆細胞誘導

研究課題名（英文）The induction of retinal progenitor cells by the control of natural inflammation

研究代表者

園田 康平（Sonoda, Koh-Hei）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：10294943

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：近年眼科領域の再生医療は目覚ましいが、適応は病気が進行した一部の患者に限定される。本研究の目的は、眼組織が決定的ダメージを受ける前に眼局所において内在性幹細胞を賦活化し、原疾患治療と同時に細胞レベルの再生を行う「自然再生治療」に道を拓くことである。網膜に炎症がある状態で、自己増殖能を獲得した前駆細胞が確認し、前駆細胞を高精度で抽出し、プロテオーム解析とRNAシーケンスを行い、網膜神経幹細胞誘導・増殖因子の候補となる4因子を同定した。4因子を抑制する低分子化合物を網膜変性モデルマウス硝子体内に投与したところ、網膜ミュラー細胞が高頻度でロドプシンを産生し、網膜電図での機能回復がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者が従来から行ってきたex vivoでの研究を基盤に、眼局所自然炎症により誘導される神経前駆細胞・幹細胞に注目し、さらにこれを安定的に増殖し、治療の一貫として行うことを「網膜自然再生医療」と考える。後眼部疾患に対し消炎一辺倒でなく、適切に網膜自然炎症をコントロールしつつ「治療薬カクテル」によって治療と同時に自然治癒力を高めることが本研究のポイントである。再生医療であっても、iPS細胞やES細胞などを他から移植するのではなく、網膜というニッチで治療の一貫として「同時に」内在性幹細胞を誘導する考えはユニークであり、倫理的問題も軽減される独自性の高い研究と考えている。

研究成果の概要（英文）：Regenerative medicine in the ophthalmology area has been advanced in recent years, but the indication is limited. The purpose of this study is to pave the way for "natural regeneration treatment", in which endogenous stem cells are activated locally before eye tissue is decisively damaged, and cell-level regeneration is performed at the same time as primary disease treatment. With inflammation in the retina, progenitor cells that have gained self-growth ability confirmed. We performed proteome analysis and RNA sequencing, and identified four factors that were candidates for retinal neural stem cell induction and growth factors. When small molecule compounds that suppressed 4 factors were administered to the RP model mouse vitreous body, retinal muller cells produced rhodopsin at high frequency, and functional recovery in ERG was observed.

研究分野：眼科学

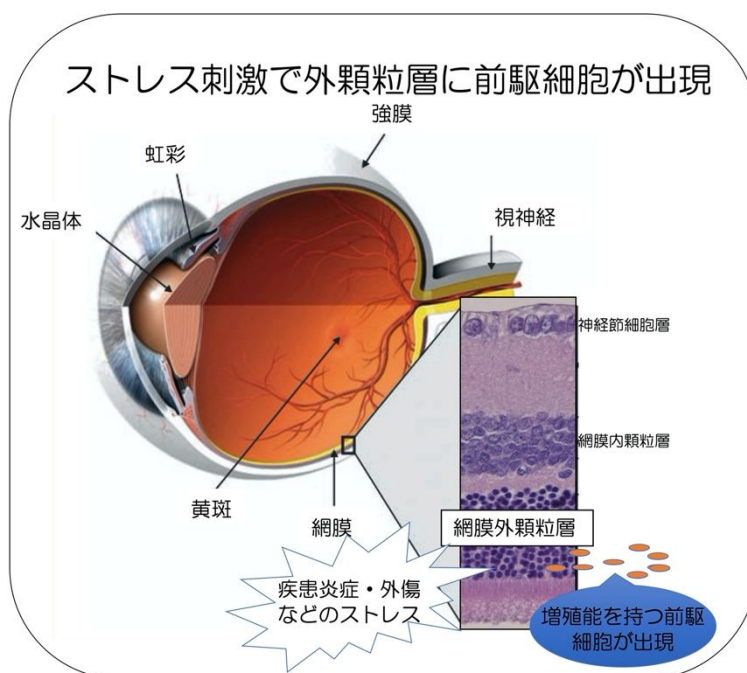
キーワード：自然再生 網膜 眼炎症 低分子化合物 網膜前駆細胞

1. 研究開始当初の背景

緑内障、視神経炎、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、ぶどう膜炎、網膜剥離など各種後眼部疾患は、視覚関連神経を傷害するため失明に直結する。高齢化に伴い罹患患者も年々増加し、健康長寿を脅かす重要な問題である。

近年生物製剤による治療や低侵襲手術が普及し、以前のように完全失明に至るケースは減少した。しかし、未だ後遺症として視機能低下を来す症例が数多く存在する。治療法の進歩により疾患自体をコントロールできても、すでにダメージを受けた神経細胞は、その繊細な機能を回復するのが難しい。申請者は「原因疾患に対する治療」に加え「機能再生を念頭にした治療」が必要であると以前から考えてきた。

眼科領域での再生医療は目覚ましい発展を遂げ、ES細胞やiPS細胞を用いて立体網膜や神経節細胞を再構成できるようにまでなった。視覚関連神経再生が「先に見える目標」となる一方で、幹細胞を補充する再生医療には倫理的・経済的に乗り越えるべきハードルがあり、適応は病期が進行した一部の患者に限定される。申請者は「見えない患者に見えるようにする再生医療」と「視機能が低下する前に介入的に行う再生医療」を別立てで考えてきた。前者が限られた患者への適応であるのに対し、後者の視点の再生医療はどの後眼部疾患にも病態初期から応用が可能である。



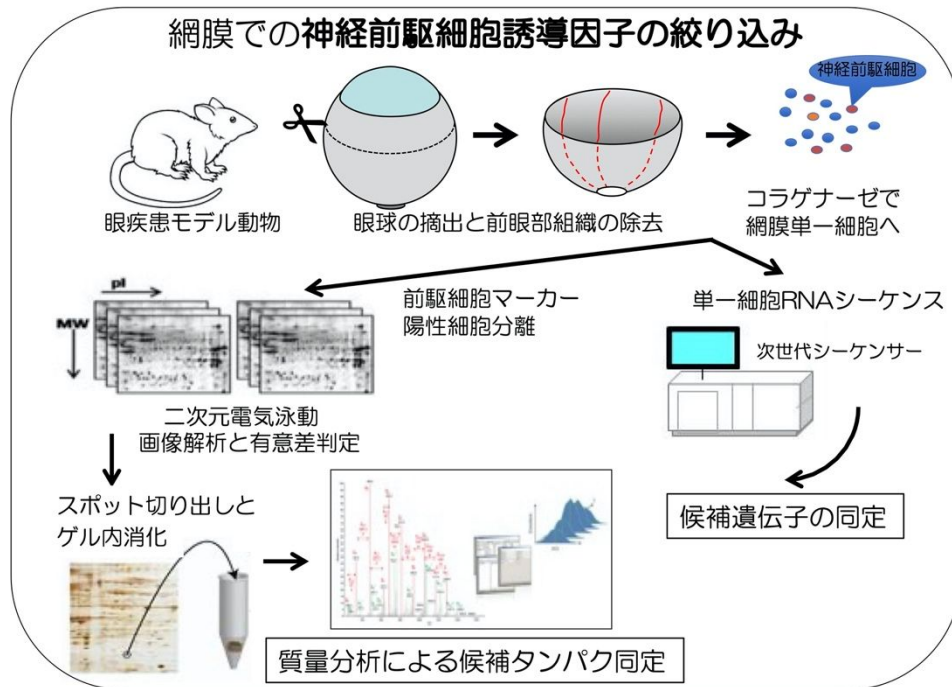
2. 研究の目的

眼科領域の再生医療は目覚ましいが、適応は病気が進行した一部の患者に限定される。本研究の目的は、眼組織が決定的ダメージを受ける前に眼局所において内在性幹細胞を賦活化し、原疾患治療と同時に細胞レベルの再生を行う「自然再生治療」に道を拓くことである。

3. 研究の方法

後眼部疾患の「自然再生医療」の可能性を探るために、「網膜剥離モデル」「実験的ぶどう膜炎モデル」「視神経挫滅モデル」の3つのマウス疾患モデルを使用する。我々の予備実験でこれらの疾患モデルにおいても、in vivo で ex vivo 同様の自己増殖能を獲得した前駆細胞が確認されている。疾患モデルで前駆細胞を高い精度で抽出し、抽出物プロテオーム解析と次世代シーケンサーを用いた RNA シーケンスを行い、網膜神経幹細胞誘導・

増殖因子の候補となるタンパク・遺伝子を同定する。その基本情報をもとに、網膜神経幹細胞の安定誘導を達成できる（局所投与可能な低分子化合物や核酸製剤も含めた）「治療薬カクテル」を創製する。最終的に in vivo モデルで治療的な効果の確認を行う。



4. 研究成果

網膜に炎症がある状態で、自己増殖能を獲得した前駆細胞が確認し、前駆細胞を高精度で抽出し、プロテオーム解析とRNAシーケンスを行い、網膜神経幹細胞誘導・増殖因子の候補となる4因子を同定した。4因子を抑制する低分子化合物を網膜変性モデルマウス硝子体内に投与したところ、網膜ミュラー細胞が高頻度でロドプシンを産生し、網膜電図での機能回復がみられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤井裕也, 有馬充, 下川翔太郎, 村上祐介, 園田康平
2. 発表標題 低分子化合物投与によるアストロサイトから網膜神経細胞へのリプログラミング
3. 学会等名 第18回再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	池田 康博 (Ikeda Yasuhiro) (20380389)	宮崎大学・医学部・教授 (17601)	
研究分担者	清木 誠 (Seiki Makoto) (50226619)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	
研究分担者	吉田 茂生 (Yoshida Shigeo) (50363370)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	
研究分担者	村上 祐介 (Murakami Yusuke) (50634995)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	有馬 充 (Arima Mitsuru) (60772845)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	中島 欽一 (Nakashima Kinichi) (80302892)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関