

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19592038

研究課題名（和文） 網膜再生に向けた視細胞の分化調節機構の解析

研究課題名（英文） The mechanism of photoreceptor cell differentiation to utilize in retinal regenerative therapy

研究代表者

小沢 洋子（OZAWA YOKO）

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：90265885

研究成果の概要：

自然経過では再生しない網膜視細胞を分化誘導し、網膜機能を再生することは、現代の大きな課題の一つである。しかし、これまでの研究では、網膜細胞の中でも視細胞は誘導されにくいことが知られていた。一方、再生すべき網膜微小環境では通常とは異なった各種シグナルが活性化されている。その中で今回我々は、視細胞分化と、炎症刺激でも活性化される Notch シグナルの関係を分子レベルで解析し、Numb が視細胞分化を許容し得ることを明らかにした。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：網膜・視機能・発生・再生・炎症・サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

自然経過では再生しない、網膜視細胞を分化誘導するには、そのメカニズムに迫るデータが必要だが、これは明らかに不足していた。さらに、再生を要する網膜では病的なサイトカインの発現上昇など、微小環境の変化も生じているはずである。治療に向けては、そのメカニズムを知り対処法を開発する必要があった。

2. 研究の目的

網膜視細胞の再生を促す着実な方法を開発するために、再生過程の手本となるべき発生の段階での、視細胞の分化に必要な条件を分子レベルで解明することを目的とした。将

来的にはその情報・手法を再生医療に応用することを目標とした。

3. 研究の方法

網膜視細胞への分化が Notch シグナルにより制御されるメカニズムを、細胞分裂に関わるマーカーおよび Crx・ロドプシンなどの視細胞特異的マーカーを用いて分子レベルで解析した。そのために、網膜器官培養の系とノックアウトマウスを用いた。

4. 研究成果

網膜視細胞への分化は Notch シグナルにより抑制されるが、その細胞内アンタゴニスト

である Numb は視細胞への分化を許容することを明らかにした。網膜前駆細胞への Notch シグナル抑制剤の投与は、クローンの視細胞への選択的分化を促進した。また、Numb の抑制分子である Musashi に関しては、ノックアウトマウスの解析を開始しており、さらに掘り下げた研究が必要であると言えた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 17 件)

Sasaki M[¶], Ozawa Y[¶], Kurihara T, Noda K, Imamura Y, Kobayashi S, Ishida S, Tsubota K. [¶]Equally contributed. Neuroprotective Effect of an Antioxidant, Lutein, during Retinal Inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Mar;50(3):1433-1439. 2008 Nov 7. [Epub ahead of print]

Suzuki K, Kaneko J, Yamano Y, Nakamura K, Inami W, Yoshikawa T, Ozawa Y, Shibata S, Matsuzaki O, Okano H, Chiba C. Musashi -1, an RNA binding protein, is indispensable for survival of photoreceptors. *Exp Eye Res*. 2008 Jul 10. [Epub ahead of print] 2009 Mar;88(3):347-355.

Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Noda K, Ozawa Y, Fukamizu A, Tsubota K, Itoh H, Oike Y, Ishida S. (Pro)renin Receptor Promotes Choroidal Neovascularization by Activating Its Signal Transduction and Tissue Renin-Angiotensin System. *Am J Pathol*. 2008 Nov 13.

Ozawa Y, Ishida S, Tsubota K. Age-related macular degeneration (AMD); From pathogenesis and approved therapies to proposed treatments for prevention *Anti Aging Medicine* 2008 5 (7): 82-87

Ozawa Y, Kurihara T, Nakao K, Shimazaki T, Shimmura S, Ishida S, Yoshimura A, Tsubota K, Okano H. Roles of STAT3/SOCS3 pathway in regulating the visual function and ubiquitin-proteasome-dependent degradation of Rhodopsin during retinal inflammation. *J. Biol Chem*. 2008 Sep 5;283(36):24561-24570.

Kurihara T[¶], Ozawa Y[¶], Nagai N, Shinoda K, Noda K, Imamura Y, Tsubota K, Okano H, Oike Y, Ishida S. [¶]Equally contributed. Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling Contributes to Synaptophysin Degradation and Neuronal Dysfunction in the Diabetic Retina. *Diabetes*. 2008 May 16. 2008 Aug;57(8):2191-2198.

Hashizume K, Hirasawa M, Imamura Y, Noda S, Shimizu T, Shinoda K, Kurihara T, Noda K, Ozawa Y, Ishida S, Miyake Y, Shirasawa T, Tsubota K. Retinal dysfunction and progressive retinal cell death in SOD1-deficient mice. *Am J Pathol*. 2008 May;172(5):1325-1331.

Izumi-Nagai K, Nagai N, Ohgami K, Satofuka S, Ozawa Y, Tsubota K, Ohno S, Oike Y, Ishida S. Inhibition of choroidal neovascularization with an anti-inflammatory carotenoid astaxanthin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Apr;49(4):1679-1685.

Ohyama T, Furukawa A, Mashima T, Sugiyama T, Ohgami S, Yamazaki T, Imai T, Okano H, Nagata T, Katahira M. Structural analysis of Musashi-RNA complex on the basis of long-range structural information. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)*. 2008;(52):193-194.

Kawahara H, Imai T, Imataka H, Tsujimoto M, Matsumoto K, Okano H.

Neural RNA-binding protein Musashi1 inhibits translation initiation by competing with eIF4G for PABP. *J Cell Biol.* 2008 May 19;181(4):639-653.

Izumi-Nagai K, Nagai N, Ohgami K, Satofuka S, Ozawa Y, Tsubota K, Umezawa K, Ohno S, Oike Y, Ishida S. Macular pigment lutein is antiinflammatory in preventing choroidal neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Dec;27(12):2555-2562.

Satofuka S, Imamura Y, Ishida S, Ozawa Y, Tsubota K, Inoue M. Rhegmatogenous retinal detachment associated with primary congenital glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2007 Sep 26

Koto T, Nagai N, Mochimaru H, Kurihara T, Izumi-Nagai K, Satofuka S, Shinoda H, Noda K, Ozawa Y, Inoue M, Tsubota K, Oike Y, Ishida S. Eicosapentaenoic acid is anti-inflammatory in preventing choroidal neovascularization in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Sep; 48(9):4328-4334.

Sugisaka E, Shinoda K, Ishida S, Imamura Y, Ozawa Y, Shinoda H, Suzuki K, Tsubota K, Inoue M. Patients' descriptions of visual sensations during pars plana vitrectomy under retrobulbar anesthesia. *Am J Ophthalmol.* 2007 Aug;144(2):245-251.

Izumi-Nagai K, Nagai N, Ozawa Y, Mihara M, Ohsugi Y, Kurihara T, Koto T, Satofuka S, Inoue M, Tsubota K, Okano H, Oike Y, Ishida S. Interleukin-6 receptor-mediated activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) promotes choroidal

neovascularization. *Am J Pathol.* 2007 Jun; 170(6):2149-2158.

Nagai N, Oike Y, Izumi-Nagai K, Koto T, Satofuka S, Shinoda H, Noda K, Ozawa Y, Inoue M, Tsubota K, Ishida S. Suppression of choroidal neovascularization by inhibiting angiotensin-converting enzyme: minimal role of bradykinin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 May;48(5):2321-2326.

Ohyama T, Furukawa A, Miyoshi T, Takada Y, Ohgami S, Hiratsuka K, Imai T, Okano H, Nakagama H, Nagata T, Katahira M. Interactions with RNA/DNA of proteins involved in the regulation of transcription, translation and telomere elongation. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf).* 2007;(51):77-78.

[学会発表](計 10件)

Yoko Ozawa, Keiko Nakao, Toshihide Kurihara, Takuya Shimazaki, Shigeto Shimmura, Susumu Ishida, Akihiko Yoshimura, Kazuo Tsubota, Hideyuki Okano 網膜炎による視機能障害に対する SOCS3 の神経保護効果の解析 SOCS3 is required to protect photoreceptor cell function during retinal inflammation. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会 2008.12.11. 神戸

Yoko Ozawa, Keiko Nakao, Toshihide Kurihara, Takuya Shimazaki, Shigeto Shimmura, Susumu Ishida, Akihiko Yoshimura, Kazuo Tsubota, Hideyuki Okano SOCS3 is required to protect photoreceptor cell function during retinal inflammation. 第31回日本神経科学会 2008.7.11. 東京

Yoko Ozawa, Keiko Nakao, Toshihide

Kurihara, Takuya Shimazaki, Shigeto Shimmura, Susumu Ishida, Akihiko Yoshimura, Kazuo Tsubota, Hideyuki Okano SOCS3 is required to protect photoreceptor cell function during retinal inflammation. ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) 2008.4.27. Ft.Lauderdale, Florida USA

T. Kurihara, Y. Ozawa, N. Nagai, Y. Oike, H. Okano, K. Tsubota, and S. Ishida Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) mediated post-transcriptional reduction of synaptophysin in neuronal cells: a mechanism of neurodegeneration in the diabetic retina ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) 2008. 4.27.Ft.Lauderdale, Florida USA

M. Sasaki, Y. Ozawa, T. Kurihara, S. Kobayashi, Y. Imamura, K. Noda, S. Ishida, K. Tsubota Neuroprotective roles of lutein in endotoxin-induced uveitis ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) 2008. 4.27. Ft.Lauderdale, Florida USA

小澤洋子 中尾啓子 島崎琢也 栗原俊英 石田晋 坪田一男 岡野栄之 網膜視細胞の分化調節機構 - SOCS3 による正の制御 -SOCS3 は視細胞分化を開始させる 第 28 回炎症再生医学会総会 2007.8.2-3 東京

Yoko Ozawa, Keiko Nakao, Takuya Shimazaki, Shigeto Shimmura, Toshihide Kurihara, Susumu Ishida, Akihiko Yoshimura, Kazuo Tsubota, Hideyuki Okano SOCS3 is required to temporally fine-tune photoreceptor cell differentiation. ARVO (The Association for Research in Vision

and Ophthalmology) 2007.5.6-10 Ft.Lauderdale, Florida USA

T. Kurihara, Y. Ozawa, N. Nagai, Y. Oike, H. Okano, K. Tsubota, and S. Ishida Neuroprotective Effects of Angiotensin II type 1 (AT1R) receptor blocker, Telmisartan in Early Diabetic retinopathy ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) 2007.5.6-10 Ft.Lauderdale, Florida USA

小澤洋子 中尾啓子 島崎琢也 栗原俊英 石田晋 坪田一男 岡野栄之 網膜視細胞の分化調節機構 - SOCS3 による正の制御 -SOCS3 は視細胞分化を開始させる 第 111 回日本眼科学会総会 2007.4. 19-22 大阪

栗原俊英、小沢洋子、永井紀博、篠田啓、井上 真、尾池雄一、坪田一男、石田 晋、岡野栄之 眼炎症による網膜機能障害に対するアンジオテンシン II 1 型受容体阻害剤の効果 第 111 回日本眼科学会総会 2007.4. 19-22 大阪

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

6 . 研究組織

(1)研究代表者

小沢 洋子 (OZAWA YOKO)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：90265885

(2)研究分担者

今井 貴雄 (IMAI TAKAO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：10383712

栗原 俊英 (KURIHARA TOSHIHIDE)

慶應義塾大学・医学部・研究員（非常勤）
研究者番号：50365342

(3)連携研究者
なし