

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05484

研究課題名(和文) 受容体結合プロレニン系を標的とした網脈絡膜疾患治療戦略の確立

研究課題名(英文) Development of new drugs targeting receptor-associated protein system for ocular disorders

研究代表者

石田 晋 (Ishida, Susumu)

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：10245558

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病や加齢に伴って発症・進行する網脈絡膜疾患における炎症・血管新生病態の上流では、様々な分子が病態形成に関与しており、未だ根本的な治療法の開発・疾患発症機序の解明には至っていない。我々は、これまでに受容体結合プロレニン系(RAPS)が生活習慣病での網脈絡膜疾患において(プロ)レニン受容体が炎症・血管新生病態の上流で疾患の分子病態を制御していることを報告してきた。本研究課題では、RAPSの機能解明および生理的機能への影響を最小限にしながら慢性炎症病態を抑制する阻害剤の開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

(プロ)レニン受容体は、網膜疾患のみならず腎臓や心血管系など生活習慣病の標的臓器の炎症病態にも関与することが明らかとなり、生活習慣病における臓器保護のための共通の創薬ターゲット分子としても注目されている。本研究計画により、眼科創薬が起点となって幅広い分野の研究が活性化され、我が国の医療水準の向上に貢献することが期待される。さらに、RAPSの阻害薬は予防医療的な介入戦略でもあるため、合併症が進行してから受ける費用の嵩む外科的治療や抗VEGF療法の減少につながることで予想され、医療費の削減から医療経済的にも有益と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The renin-angiotensin system (RAS) plays pivotal roles in homeostasis, but its abnormal activation has been proposed as a risk factor for several disorders including diabetes. Using animal models, we previously clarified the molecular mechanisms in which tissue RAS stimulates retinal angiogenesis and the critical roles of (pro)renin receptor [(P)RR] in retinal RAS activation and its concurrent intracellular signal transduction, i.e., the receptor-associated prorenin system (RAPS). RAPS is involved in the pathogenesis of several ocular disorders. However, its physiological functions remain unclear. The goal of this study is to develop a novel agent which can inhibit (P)RR functions, and determine its safety and efficacy in vitro and in vivo.

研究分野：眼科学

キーワード：受容体結合プロレニン系 (プロ)レニン受容体 レニン・アンジオテンシン系 血管新生 網脈絡膜疾患

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

レニン・アンジオテンシン系 (RAS) は、循環 RAS による高血圧に限らず、生活習慣病による血管症・臓器障害 (組織 RAS) にも関与することが指摘されている。申請者らは、これまでに抗炎症療法や抗血管新生治療の開発に繋がる研究を展開してきたが、ここ数年は特に RAS が網脈絡膜疾患における炎症・血管新生病態の上流で病態への関与を制御していることを明らかにしてきた [Nagai N et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005]。さらに、組織 RAS の活性化メカニズムはごく最近まで不明であったが、近年同定された (プロ) レニン受容体がプロレニンの非タンパク分解的活性化 (三次構造変化によるレニン活性獲得) により眼組織 RAS を活性化させること [Satofuka S et al. Diabetes. 2009] や、さらに (プロ) レニン受容体自身の細胞内伝達シグナルが炎症や血管新生などの網膜病態を惹起することを世界で初めて明らかにした。(プロ) レニン受容体によるこの 2 つの作用 (組織 RAS の活性化および RAS 非依存性細胞内シグナル活性化; 受容体結合プロレニン系 (RAPS)) は眼組織のみならず腎臓や心臓などの病態モデルにおいても認められ、(プロ) レニン受容体を中心とした RAPS は生活習慣病における臓器保護のための共通の創薬ターゲットとして注目されている (図 1)。また、最近、我々は臨床検体を用いた解析の結果、慢性炎症・血管新生が背景に存在する糖尿病網膜症などの病態形成において RAPS が重要であることを示した [Kanda A, et al., Diabetologia. 2012; Kanda A, et al., Br J Ophthalmol. 2013; Ishizuka E, et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015]。

さらに、海外の大規模ランダム化比較試験では、RAS 抑制薬の経口投与により糖尿病網膜症の発症・進行が抑制された報告が複数ある [Chaturvedi N, et al., Lancet. 2008; Sjolie AK, et al., Lancet. 2008 など]。しかしながら、RAPS の活性化は直接的レニン阻害薬 (aliskiren) をはじめとする既存の RAS 抑制薬では阻害できない。これらのことから、RAPS の活性化阻害は、生活習慣病における慢性炎症や血管新生などの病態形成の上流経路で抑制でき、早期介入を可能とする共通の創薬標的分子として着目されている。

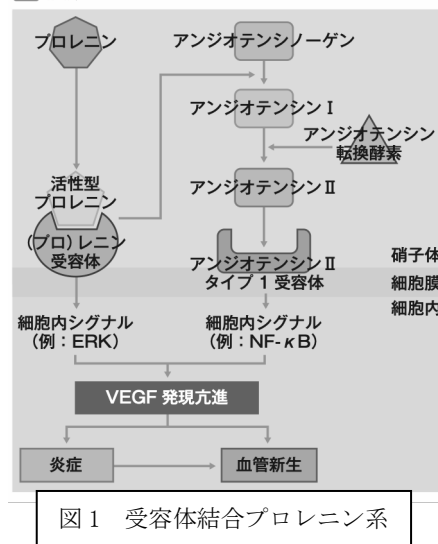


図1 受容体結合プロレニン系

2. 研究の目的

生活習慣病や加齢に伴って発症・進行する網脈絡膜疾患における炎症・血管新生病態の上流では、様々な分子が病態形成に関与している。これまでに我々は、受容体結合プロレニン系 (RAPS) が網脈絡膜疾患の分子病態を制御し、生活習慣病における臓器障害に関与することを報告してきた。これまでの成果を基に本研究では、受容体結合プロレニン系 (RAPS) の中心に位置する (プロ) レニン受容体に対する特異的機能阻害薬を核酸有機化学を応用した核酸医薬、および配座制御に基づく医薬分子設計法の技術を駆使して開発し、複数の創薬を視野に入れた基盤研究を展開する。さらに網脈絡膜疾患動物モデルを用い、新規 RAPS 阻害剤により慢性炎症病態を抑制する治療戦略の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) ヒト・マウス共通の (プロ) レニン受容体遺伝子配列を標的とした一本鎖 RNA 干渉を複数種類デザインした (図 2)。一本鎖 RNA 干渉は、代表的核酸医薬である二本鎖の siRNA と比較して、①化学的/生物学的安定性に優れる。②一本鎖であるため、二本鎖の siRNA で生じる Toll 様受容体を介した自然免疫系を惹起しない。③製造が安価で短期間、などの特徴をもつ。この技術を用いヒト・マウスのプロレニンおよび (プロ) レニン受容体を標的とした一本鎖 RNA 干渉を作製する。

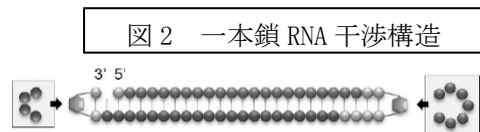


図2 一本鎖 RNA 干渉構造

一次スクリーニングとして、ヒト・マウス由来培養細胞を用い、デザインした一本鎖 RNA 干渉による遺伝子ノックダウン効果を real-time PCR 法またはイムノブロット法で解析する。そして網膜由来培養細胞で濃度依存性・持続性、さらに OFF-target 効果なども検討する。さらに、最も抑制効果の高かった (プロ) レニン受容体特異的一本鎖 RNA 干渉薬 [(P) RR-PshRNA] を正常マウスに投与し、その安全性を確認した。その後、網脈絡膜疾患動物モデルマウスに (P) RR-PshRNA を投与し、炎症性サイトカインなどの遺伝子発現解析や免疫組織染色などを行い、病態抑制効果を検討した。

(2) シクロプロパン環は、これまで多くの医薬品で用いられてきたベンゼン環などの構造とは異なり、置換基が基本構造面の上下に飛び出すため空間的三次元多様性を備えた日本発の次世代ライブラリー骨格と言える。さらに、この分子を基にしてタンパク質と効率的に結合する官能基や親和性の高い構造 (Previleged structure) を取り入れることで阻害あるいは活性効果を向上させることができる (図 3)。共同研究者の周東らは、このシクロプロパン環を基本骨格とした低分子化合物の合成が可能であり、これまでにプロテアソーム阻害性化合物の開発に成功している。この配座制御がなされたシクロプロパン環を骨格として、現在唯一存在する実験的 RAPS 阻害剤の PRRB (プロレニンタンパク質の Handle region のペプチド配列をデコイペプチド) を模倣したシクロプロパン環化合物での RAPS 阻害剤を開発する。さらに構造修飾等を行い PRRB が有する欠点 (安定性、溶解度など) を改良して RAPS 阻害効果の高い化合物を合成、評価する。その他、低分子化合物ライブラリーを用いて、PRRB の機能を持った化合物の探索を行う。

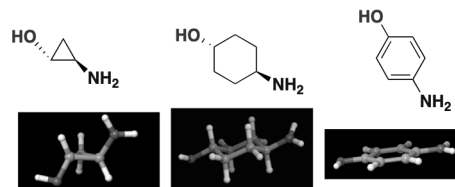


図 3 環状化合物の立体配座

ハイスループットスクリーニングには、示差走査型蛍光定量法 (Differential Scanning Fluorimetry, DSF) や表面プラズモン共鳴 (Surface Plasmon Resonance, SPR) を用いる。

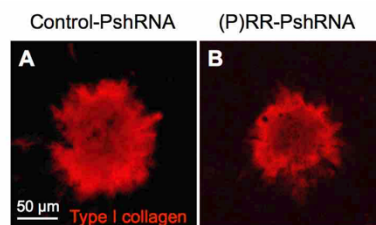
(3) これまでに増殖糖尿病網膜症患者の眼内における RAPS と血管新生との関与については報告してきたが、全身血中における RAPS と病態との関連について検討した報告はない。そこで増殖糖尿病網膜症患者の血漿中における可溶性 (プロ) レニン受容体タンパク質濃度と糖尿病による全身的要因との関連性について検討するため、2 型糖尿病に合併した増殖糖尿病網膜症患者と対照群として非糖尿病患者の手術前に採取した血漿を用いて検討した。血漿中における可溶性 (プロ) レニン受容体やプロレニン、糖尿病誘発性炎症関連分子のタンパク質濃度はマルチプレックス解析システムおよび酵素免疫測定法を用いて測定・解析を行った。さらに、ヒト網膜毛細血管内皮細胞を用いて種々の条件下における遺伝子発現変化を定量的リアルタイム PCR にて解析した。

(4) ぶどう膜炎は、先進国においては 40 歳以上の中途失明原因の約 10% を占める疾患であるが、その詳細な病態形成の機序などに関しては多くが不明である。これまでに組織 RAS や RAPS が糖尿病網膜症や加齢黄斑変性などの病態形成に関わっていることを明らかにしてきたが、臨床検体を用いたぶどう膜炎と組織 RAS や RAPS の関係に関しては未だ明らかになっていない。そこで本研究では、ぶどう膜炎の病態形成への RAS/RAPS の関与を検討した。そこで、ぶどう膜炎患者より外科的に切除した硝子体検体における (プロ) レニン受容体、RAS/RAPS 関連分子および炎症性サイトカイン [インターロイキン-6、単球走化性因子-1 など] のタンパク質発現の解析を行った。対照群には黄斑円孔および黄斑上膜患者の検体を使用した。

4. 研究成果

(1) (P)RR-PshRNA は、代表的な二本鎖 siRNA と同等の遺伝子発現抑制効果を示したが、生物学的安定性の向上が認められた。さらに正常マウスに (P)RR-PshRNA を硝子体投与したが、組織学的・電気生理学的な変化は認められなかった。また、エンドトキシン誘導実験的ぶどう膜炎マウスやストレプトゾトシン誘導糖尿病モデルマウスに投与したところ、網膜において惹起された炎症関連分子 (単球走化性因子-1 やインターロイキン-6 など) の遺伝子発現の抑制が認められた。さらに、レーザー誘導脈絡膜新生血管モデルマウスに (P)RR-PshRNA 投与したところ、網膜色素上皮・脈絡膜複合体における (プロ) レニン受容体遺伝子発現量は有意に減少し、それに伴って CNV および網膜下線維化面積、炎症関連分子 (腫瘍壊死因子、単球走化性因子-1、インターロイキン-6 など) の遺伝子発現、マクロファージ遊走の抑制も認められた。さらに網膜色素上皮特異的 (プロ) レニン受容体遺伝子欠損マウスにおいても、レーザー誘導脈絡膜新生血管・網膜下線維化の面積は縮小していた (図 4)。

図 4 RAPS 阻害による線維化抑制



今回、(プロ) レニン受容体は網脈絡膜における炎症・血管新生・線維化などの病態形成に関わる鍵分子であることが証明され、さらに我々は新規 (プロ) レニン受容体阻害剤として (P)RR-PshRNA を開発することに成功した。そして、疾患モデル動物において (P)RR-PshRNA により有害事象なく眼病態の抑制効果が認められた。今後、糖尿病網膜症などに対する新たな分子標的療法になることが示唆される。

(2) 初期のスクリーニングに DSF を用いて、PRRB を模倣したシクロプロパン環化合物と、東京大学が所有する化合物 (コアライブラリー)、そして北海道大学創薬センターが所有する低分子化合物および既存薬ライブラリーのスクリーニングを行った。合計約 1 万化合物のスクリーニ

ングを実施し、1次スクリーニングおよび再現性確認の2次スクリーニングを行った結果、約120化合物にまでの絞り込みに成功した。さらに Chemkill 解析により約20化合物を除外した。その後、SPFによる3次スクリーニングを実施し、濃度依存性などを確認した結果、最終的に3化合物にまで絞り込むことに成功した。

今後は培養細胞系を用いて、これら3種類の化合物の検証を行い、有用性が認められた場合には種々の網脈絡膜疾患モデルマウスを用いて検討を行う。

(3) 血漿可溶型(プロ)レニン受容体、プロレニンおよび活性型プロレニンが増殖糖尿病網膜症群において非糖尿病患者より高値であり、また炎症関連分子では leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 (LRG1)、腫瘍壊死因子- α 、complement factor D (CFD) が有意に上昇していた。さらに、それら分子は可溶型(プロ)レニン受容体と有意な相関が認められたが、プロレニンとは相関がなかった。また、可溶型(プロ)レニン受容体と臨床検査項目との関連性について調べたところ、腎機能の指標である血清クレアチニンや推算糸球体濾過量との相関が認められた。ヒト網膜毛細血管内皮細胞を LRG1、CFD、腫瘍壊死因子- α で刺激すると、腫瘍壊死因子- α のみ(プロ)レニン受容体遺伝子の発現が上昇したが、プロレニンの発現は変化しなかった。また、高グルコース条件下ではヒト網膜毛細血管内皮細胞における(プロ)レニン受容体とプロレニンの両方の発現が上昇した。慢性炎症、腎機能障害および高血糖など糖尿病誘導因子が血漿中可溶型(プロ)レニン受容体濃度を上昇させ、さらには組織 RAS の活性化を誘導して増殖糖尿病網膜症における網膜新生血管を促進していると示唆された。

(4) ぶどう膜炎患者の硝子体中におけるプロレニン、可溶型(プロ)レニン受容体、単球走化性因子-1、インターロイキン-6、血管内皮増殖因子-A タンパク質濃度は対照群に比べ有意に増加していた。また、プロレニンおよび可溶型(プロ)レニン受容体の発現量は、硝子体中の単球走化性因子-1 発現量と正の相関が認められた。(プロ)レニン受容体はぶどう膜炎における炎症に関与する重要な分子であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kanda A, Hirose I, Noda K, Murata M, Ishida S	4. 巻 24
2. 論文標題 Glucocorticoid transactivated TSC22D3 attenuates hypoxia and diabetes induced Müller glial galectin 1 expression via HIF 1 destabilization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cellular and Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 4589-4599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.15116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Liu Y, Kitaichi N, Wu D, Hase K, Satoh M, Iwata D, Namba K, Kanda A, Noda K, Itai A, Iwabuchi K, Ishida S	4. 巻 525
2. 論文標題 Attenuation of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by IKK inhibitor IMD-0354	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 589-594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kanda A, Noda K, Hirose I, Ishida S	4. 巻 9
2. 論文標題 TGF- β -SNAIL axis induces Müller glial-mesenchymal transition in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membrane	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36917-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tagawa Y, Noda K, Ohguchi T, Tagawa Y, Ishida S, Kitaichi N	4. 巻 17
2. 論文標題 Corneal hyperalgesia in patients with short tear film break-up time dry eye	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Ocular Surface	6. 最初と最後の頁 55 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtos.2018.08.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirose I, Kanda A, Noda K, Ishida S	4. 巻 23
2. 論文標題 Glucocorticoid receptor inhibits Müller glial galectin 1 expression via DUSP1 dependent and independent deactivation of AP 1 signalling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cellular and Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 6785 ~ 6796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.14559	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Yuki, Saito Wataru, Namba Kenichi, Mizuuchi Kazuomi, Iwata Daiju, Noda Kousuke, Kanda Atsuhiko, Ishida Susumu	4. 巻 257
2. 論文標題 Comparison of clinical characteristics in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease with and without anti-retinal antibodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1751 ~ 1758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-019-04330-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanda Atsuhiko, Ishida Susumu	4. 巻 10
2. 論文標題 (Pro)renin receptor: Involvement in diabetic retinopathy and development of molecular targeted therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 6 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12842	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murata Miyuki, Noda Kousuke, Yoshida Shiho, Saito Michiyuki, Fujiya Akio, Kanda Atsuhiko, Ishida Susumu	4. 巻 60
2. 論文標題 Unsaturated Aldehyde Acrolein Promotes Retinal Glial Cell Migration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 4425 ~ 4425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.19-27346	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wu D, Kanda A, Liu Y, Kase S, Noda K, Ishida S	4. 巻 33
2. 論文標題 Galectin-1 promotes choroidal neovascularization and subretinal fibrosis mediated via epithelial-mesenchymal transition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 2498 ~ 2513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801227R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando R, Saito W, Kanda A, Kase S, Fujinami K, Sugahara M, Nakamura Y, Eguchi S, Mori S, Noda K, Shinoda K, Ishida S	4. 巻 196
2. 論文標題 Clinical Features of Japanese Patients With Anti- -enolase Antibody?Positive Autoimmune Retinopathy: Novel Subtype of Multiple Drusen	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 181 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2018.08.044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida S, Murata M, Noda K, Matsuda T, Saito M, Saito W, Kanda A, Ishida S	4. 巻 62
2. 論文標題 Proteolytic cleavage of vascular adhesion protein-1 induced by vascular endothelial growth factor in retinal capillary endothelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 256 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-017-0555-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石田 晋	4. 巻 266
2. 論文標題 眼内血管新生疾患の病態理解と治療の進歩	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学の歩み.266: 887,	6. 最初と最後の頁 887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石田 晋	4. 巻 5
2. 論文標題 受容体結合プロレニン系を標的とした新規阻害薬の開発. ライフサイエンス	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 北海道大学研究シーズ集	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 長谷敬太郎、神田敦宏、廣瀬育代、野田航介、石田 晋	4. 巻 93
2. 論文標題 増殖糖尿病網膜症患者の血漿中における可溶性 (プロ) レニン受容体に関連する全身的な要因. Best articles of the year	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 北海道医学雑誌	6. 最初と最後の頁 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hase K, Kanda A, Noda K, Ishida S	4. 巻 12
2. 論文標題 Increased plasma galectin-1 correlates with advanced glycation end products and interleukin-1 in patients with proliferative diabetic retinopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 692-694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18240/ijo.2019.04.28	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Dong Y, Kanda A, Noda K, Saito W, Ishida S	4. 巻 7
2. 論文標題 Pathologic Roles of Receptor-Associated Prorenin System in Idiopathic Epiretinal Membrane	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 44266 ~ 44266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep44266	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hase K, Kanda A, Hirose I, Noda K, Ishida S	4. 巻 12
2. 論文標題 Systemic factors related to soluble (pro)renin receptor in plasma of patients with proliferative diabetic retinopathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0189696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189696	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanda A, Ishizuka ET, Shibata A, Matsumoto T, Toyofuku H, Noda K, Namba K, Ishida S	4. 巻 7
2. 論文標題 A novel single-strand RNAi therapeutic agent targeting (pro)renin receptor suppresses ocular inflammation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Ther Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 116-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2017.01.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Takashi, Noda Kousuke, Murata Miyuki, Kawasaki Akiko, Kanda Atsuhiko, Mashima Yukihiko, Ishida Susumu	4. 巻 58
2. 論文標題 Vascular Adhesion Protein-1 Blockade Suppresses Ocular Inflammation After Retinal Laser Photocoagulation in Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 3254 ~ 3254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-21555	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanda A, Ishida S	4. 巻 36
2. 論文標題 Receptor-associated prorenin system contributes to development of inflammation and angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Inflamm Regen	6. 最初と最後の頁 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-016-0027-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Satoshi, Ohguchi Takeshi, Noda Kousuke, Murata Miyuki, Yasueda Shin-ichi, Obata Haruka, Matsunaga Toru, Fukushima Tsutomu, Kanda Atsuhiko, Ishida Susumu	4. 巻 42
2. 論文標題 Evaluation of the Safety and Tolerability of Conjunctival Ring for Posterior Segment of the Eye	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Current Eye Research	6. 最初と最後の頁 1149 ~ 1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02713683.2017.1287277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dong Y, Dong Z, Kase S, Ando R, Fukuhara J, Kinoshita S, Inafuku S, Tagawa Y, Ishizuka ET, Saito W, Murata M, Kanda A, Noda K, Ishida S	4. 巻 9
2. 論文標題 Phosphorylation of alphaB-crystallin in epiretinal membrane of human proliferative diabetic retinopathy.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 1100-1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.18240/ijo.2016.08.03	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Dong Y, Kase S, Dong Z, Fukuhara J, Tagawa Y, Ishizuka ET, Murata M, Shinmei Y, Ohguchi T, Kanda A, Noda K, Ishida S	4. 巻 38
2. 論文標題 Regulation of vascular endothelial growth factor-C by tumor necrosis factor- in the conjunctiva and pterygium	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int J Mol Med	6. 最初と最後の頁 545-550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.3892/ijmm.2016.2647	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dong Z, Shinmei Y, Dong Y, Inafuku S, Fukuhara J, Ando R, Kitaichi N, Kanda A, Tanaka K, Noda K, Harada T, Chin S, Ishida S	4. 巻 2
2. 論文標題 Effect of geranylgeranylacetone on the protection of retinal ganglion cells in a mouse model of normal tension glaucoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e00191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1016/j.heliyon.2016.e00191	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita S, Noda K, Saito W, Kanda A, Ishida S	4. 巻 94
2. 論文標題 Vitreous levels of vascular endothelial growth factor-B in proliferative diabetic retinopathy.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 e521-523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1111/aos.12969	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Dong Y, Kanda A, Noda K, Saito W, Ishida S	4. 巻 7
2. 論文標題 Pathologic roles of receptor-associated prorenin system in idiopathic epiretinal membrane.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 44266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/srep44266.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Ishida S
2. 発表標題 TGF- β 1-SNAI1 axis induces Muller Glial-Mesenchymal Transition (GMT) in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membrane.
3. 学会等名 The 52nd Annual Retina Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishida S
2. 発表標題 Anti-Enolase Drusen as a Subtype of Autoimmune Retinopathy.
3. 学会等名 Macula Society 42th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田 晋
2. 発表標題 血管新生・線維化における新たな分子メカニズム～ガレクチン-1の病態関与～
3. 学会等名 第104回鳥取大学眼科研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田 晋
2. 発表標題 受容体結合プロレニン系(receptor-associated prorenin system : RAPS)と眼疾患～糖尿病網膜症・ぶどう膜炎・加齢黄斑変性における病態形成～
3. 学会等名 第4回眼科アップデートミーティングin北海道（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田 晋
2. 発表標題 ガレクチン1は眼内血管新生・線維化を促進する
3. 学会等名 第13回箱根ドライアイクラブ（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田 晋
2. 発表標題 (プロ)レニン受容体と糖尿病網膜症-受容体結合プロレニン系とミトコンドリア活性酸素の病態関与-
3. 学会等名 第11回(プロ)レニン受容体フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ishida S, Kanda A
2 . 発表標題 Advanced glycation endproducts link inflammatory cues to upregulation of Galectin-1 in diabetic retinopathy
3 . 学会等名 The 31st Meeting of the Club Jules Gonin (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hase K, Kanda A, Noda K, Ishida S
2 . 発表標題 Increased plasma galectin-1 is correlated with advanced glycation end products and interleukin-1 in patients with proliferative diabetic retinopathy
3 . 学会等名 Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kanda A, Liu Y, Ishizuka ET, Noda K, Ishida S
2 . 発表標題 Therapeutic effect of novel single-stranded RNAi agent targeting (Pro) renin receptor in ocular inflammation
3 . 学会等名 33rd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ishida S
2 . 発表標題 Molecular mechanism of fibrosis in wAMD. Symposium: Update in Age-related Macular Degeneration 1: Neovascular AME & PCV
3 . 学会等名 The 12th Asia-Pacific Vitreo-retina Society Congress (APVRS) (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishida S
2. 発表標題 PshRNA against (pro)renin receptor as innovative drug development for diabetic retinopathy. Symposium: New dawn of ophthalmic pharmacologic therapy
3. 学会等名 36th World Ophthalmology Congress (WOC) 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神田敦宏、石田 晋
2. 発表標題 受容体結合プロレニン系に対する核酸医薬による眼炎症病態の抑制
3. 学会等名 第38回日本眼薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷敬太郎、神田敦宏、野田航介、石田 晋
2. 発表標題 増殖糖尿病網膜症患者における血漿ガレクチン-1と炎症関連分子との相関解析
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷敬太郎、神田敦宏、石田 晋
2. 発表標題 Systemic factors related to soluble (pro)renin receptor in plasma of patients with proliferative diabetic retinopathy
3. 学会等名 第10回(プロ)レニン受容体フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田 晋
2. 発表標題 受容体結合プロレニン系と糖尿病網膜症
3. 学会等名 第3回糖尿病・眼合併症治療講演会 in 東名古屋 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田 晋
2. 発表標題 受容体結合プロレニン系と糖尿病網膜症－ 病態メカニズムの命名から創薬のチャレンジまで －
3. 学会等名 岐阜薬科大学薬効解析学研究室セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田 晋
2. 発表標題 眼科の研究して自分の世界を持ってみませんか! ～受容体結合プロレニン系の命名から創薬のチャレンジまで～
3. 学会等名 The 12th Tohoku University Ophthalmic Research and Clinical Seminar (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石田 晋
2. 発表標題 受容体結合プロレニン系と眼の関わり
3. 学会等名 Basic Research Forum in Sendai (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ishida S, Kanda A, Noda K, Saito W
2. 発表標題 Aflibercept traps Galectin-1, an angiogenic factor in diabetic retinopathy
3. 学会等名 30th Meeting of the Club Jules Gonin (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ishida S
2. 発表標題 Roles of (Pro)renin receptor in the pathogenesis of diabetic retinopathy.
3. 学会等名 2016 Autumn Meeting of Ophthalmological Society of Taiwan (TOS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ishida S
2. 発表標題 ATP6AP2/ (pro)renin receptor contributes to glucose metabolism via stabilizing the pyruvate dehydrogenase E1 subunit.
3. 学会等名 XX Biennial Meeting of the International Society for Eye Research (ISER) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ishizuka ET, Kanda A, Noda K, Ichihara A, Ishida S
2. 発表標題 Analysis of ocular phenotype in RPE-specific Atp6ap2 conditional knockout mice
3. 学会等名 第9回(プロ)レニン受容体フォーラム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石田 晋
2. 発表標題 AMDの線維化はなぜ起こるのか？-次世代の治療標的-
3. 学会等名 第19回信濃町網膜研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石田 晋、董 陽子、野田航介、齋藤 航、神田敦宏
2. 発表標題 糖尿病網膜症における血管新生因子ガレクチン-1による病態形成への関与
3. 学会等名 第22回日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石田 晋
2. 発表標題 Relationship between choroidal blood flow velocity and choroidal thickness during systemic corticosteroid therapy for Vogt-Koyanagi-Harada disease
3. 学会等名 第41回日本微小循環学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石田 晋
2. 発表標題 Galectin-1と糖尿病網膜症
3. 学会等名 第18回Japan Macula Club
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石田 晋
2. 発表標題 Receptor-associated prorenin system in the pathogenesis of diabetic retinopathy.
3. 学会等名 第70回 日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 プロレニン受容体リガンド及びアンタゴニスト	発明者 石田 晋、神田敦宏他	権利者 北海道大学
産業財産権の種類、番号 特許、特開2017-141185	取得年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 プロレニン遺伝子またはプロレニン受容体遺伝子の発現を抑制する一本鎖核酸分子およびその用途	発明者 石田 晋、神田敦宏他	権利者 北大、東京医大、(株)ポナック
産業財産権の種類、番号 特許、W02017/115872 A1	取得年 2017年	国内・外国の別 外国

〔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	周東 智 (SHUTO SATOSHI) (70241346)	北海道大学・薬学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	神田 敦宏 (KANDA ATSUHIRO) (80342707)	北海道大学・医学研究院・特任講師 (10101)	