



岩手大学  
IWATE UNIVERSITY

令和4年9月3日

報道機関各位

国立大学法人 岩手大学

## 抗炎症薬による網膜変性保護機構の解明

### — 萎縮型加齢黄斑変性症治療の新たな可能性 —

#### 概要

岩手大学理工学部化学・生命理工学科生命コースの富田浩史教授、菅野江里子准教授、修士課程2年菊地由樹、ロート製薬㈱、米国 Signum Bioscience 社らの共同研究グループは、Signum Bioscience 社が開発を進めている非ステロイド性抗炎症薬 (SIG-1451) の投与により、加齢黄斑変性症モデルラットの網膜変性を遅延させることを見出しました。加齢黄斑変性症は、日本の中途失明原因の上位に位置する疾患となっていますが、萎縮型加齢黄斑変性症の変性進行のメカニズムは明らかになっていませんでした。今回、非ステロイド系抗炎症薬、SIG-1451 を投与することによって、網膜での活性化ミクログリアが減少し、それに伴い、視細胞の変性が遅延することが分かりました。視細胞変性のメカニズムが明らかになることによって、現在、有効な治療薬が無い萎縮型加齢黄斑変性症の薬剤開発に繋がることが期待されます。

本研究成果は、2022年8月23日に MDPI 社が発行する分子医学雑誌 International Journal of Molecular Sciences (IF: 6.208) に掲載されました。



岩手大学  
IWATE UNIVERSITY

## 【背景】

外界からの情報の80%以上は眼を通して得られ、視覚は日常生活で重要な役割を担っています。しかしながら、一旦失明に至ってしまうと現状では視覚を回復させる治療法はなく、網膜変性を阻止する薬剤の開発が期待されています(図1)。中途失明を来す疾患の上位に位置する加齢黄斑変性症は、その病態の特徴から滲出型と萎縮型加齢黄斑変性症に分けられます。滲出型加齢黄斑変性症に対する治療薬として抗 VEGF 薬が市販されていますが、萎縮型加齢黄斑変性症に対する治療薬は無く、現状ではサプリメント等による補充療法がおこなわれるのみです。日本での滲出型と萎縮型の比率は9：1と圧倒的に滲出型が多いですが、欧米ではその比率は逆転し、9割が萎縮型であることが知られています。また、滲出型加齢黄斑変性症も最終的に萎縮型に移行し増悪するケースが存在します。

以上のことから、萎縮型加齢黄斑変性症の進行を阻止する薬剤の開発は非常に重要な課題です。

岩手大学理工学部化学・生命理工学科生命コースの視覚神経科学研究室では、失明者の視覚を回復する遺伝子治療研究を行い、動物モデルで視覚を回復させることに成功し、現在、遺伝子治療薬の開発を進めています。その一方で、失明に至る疾患の神経変性のメカニズム解明に向けた研究をロート製薬㈱と進めてきました。萎縮型加齢黄斑変性症による視細胞変性のメカニズムを明らかにすることによって、標的を絞った新しい薬剤の開発に繋がることが期待されます。そこで本研究では、米国 SIGNUM Bioscience 社が開発した炎症反応誘導に重要な役割を担う Toll-like receptor 4 (TLR4)の阻害剤の作用をラット加齢黄斑変性症モデルを用いて検証しました。

## 【研究内容・成果】

加齢黄斑変性症モデルとして、連続光照射によるラット視細胞変性モデルを用いました。非ステロイド系抗炎症薬 SIG-1451 を光照射開始の前日から1日1回、計10日間腹腔内投与を行いました。視細胞変性を誘導するために、照度1000 luxの環境下で1日飼育を行い、その後は通常環境で飼育しました。光照射後1日に網膜光干渉断層計<sup>\*1</sup>により網膜の厚みを測定し、光照射3日後に網膜電図<sup>\*2</sup>を記録し、網膜機能を評価しました。また、網膜のグリア細胞であるミュラー細胞<sup>\*3</sup>を培養し、培養下で疑似的に炎症モデルを作製し、SIG-1451のグリア細胞に対する作用を調べました。

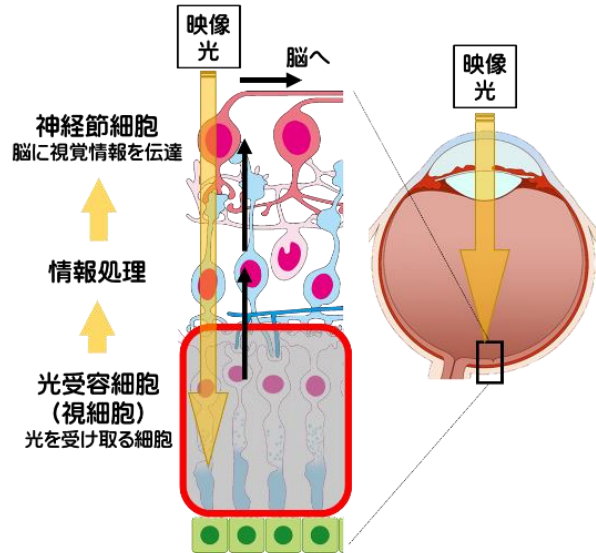


図1 網膜の光受容機構  
眼球に入った映像(光)は網膜の後方に位置する光受容細胞(視細胞)で捉えられます。視細胞は神経伝達物質を放出し、その情報を次の神経細胞に伝えます。最終的に、網膜の最内層に存在する神経節細胞から脳に視覚情報が出力されます。この仕組みのため、視細胞が消失すると光を受け取ることができなくなり、その他の神経細胞が残存していても失明に至ります。



SIG-1451 の投与により、連続光照射により引き起こされる網膜層の菲薄化が部分的に抑制され、網膜機能を示す網膜電図検査においても機能が保たれていることが分かりました。炎症反応誘導に重要な役割を担う Toll-like receptor 4 (TLR4) \*4 の網膜での発現は、正常網膜と比較して光照射された網膜で有意に上昇し、SIG-1451 はこの上昇に対して何ら影響を与えませんでした。同様に炎症に関わる受容体、C chemokine receptor type 2 (CCR2) \*5 の発現が SIG-1451 の投与により顕著に抑制されました。また、ミューラー細胞の活性化の指標である Glial fibrillary acidic protein (GFAP) の発現もまた、SIG-1451 の投与によって抑制されました。培養細胞を用いた炎症モデルにおいては、chemokine ligand 2 (CCL2) \*6 や complement component 3 (C3) \*7 の発現が抑制されました。さらに、網膜内のミクログリアを免疫組織化学的手法により染色したところ、光障害を与えた網膜では、ミクログリアが多く観察されたのに対し、SIG-1451 を投与した網膜ではほとんど検出されませんでした。

以上の結果から、SIG-1451 は炎症反応に関わる分子の発現を抑制し、視細胞変性の進行を抑制したものと考えられます (図2)。

#### 【今後の展開】

SIG-1451 を用いることにより、視細胞変性過程におけるミクログリア活性化に関わる分子が明らかとなり、これらの分子を標的とした新たな治療薬の開発につながることを期待されます。

#### 【掲載論文】

掲載紙：International Journal of Molecular Sciences

論文名：SIG-1451, a novel, non-steroidal anti-inflammatory compound, attenuates light-induced photoreceptor degeneration by affecting the inflammatory process

著者：菊地 由樹 大学院生命科学コース 修士課程2年  
菅野 江里子 理工学部化学・生命理工学科生命コース 准教授  
結城 栞 理工学部化学・生命理工学科生命コース 4年  
田端 希多子 理工学部化学・生命理工学科生命コース 特任准教授  
遠藤 由佳 大学院理工学研究科 博士課程1年  
滝田 裕也 大学院生命科学コース 修士課程1年  
小野口 玲奈 大学院生命科学コース 修士課程1年

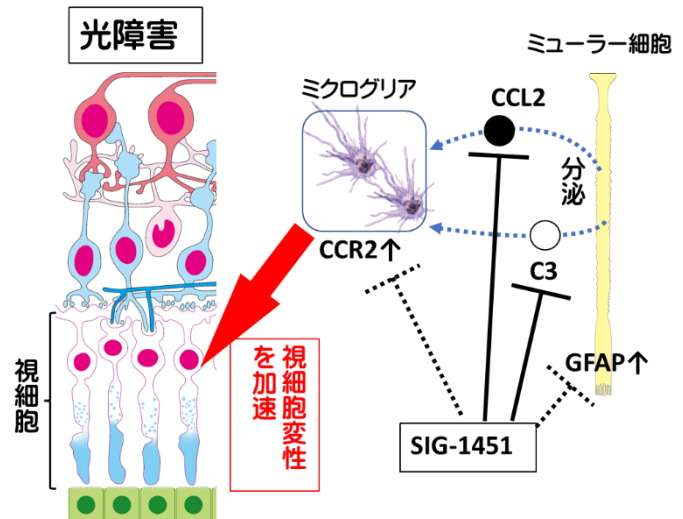


図2 網膜変性に対するSIG-1451の保護作用メカニズム  
連続光照射により視細胞死が始まると、それに伴いミューラー細胞が活性化し、活性化したミューラー細胞は、CCL2やC3を産生しミクログリアを活性化し、死滅した視細胞を除去する方向に働くと考えられる。その一方で、持続的なミクログリアの活性化は視細胞変性を加速させる要因となると推測される。図中の—、……は、それぞれ培養細胞、動物実験で抑制が確認された経路を示す。



尾崎 拓 理工学部化学・生命理工学科生命コース 准教授

福田 智一 理工学部化学・生命理工学科生命コース 教授

ロート製薬株式会社 基礎研究部門

SIGNUM Bioscience 社

Jeffrey B. Stock プリンストン大学 教授

富田 浩史 理工学部化学・生命理工学科生命コース 教授

公表日：2022年8月23日

URL： <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/15/8802>

DOI： 10.3390/ijms23158802

本研究は、以下の研究事業の成果の一部として得られました。

- ・科学研究費助成事業 21K18278・挑戦的研究(開拓)「新規チャンネルロドプシンを用いた神経栄養因子の分泌制御による網膜変性保護」(研究代表者：富田浩史)
- ・科学研究費助成事業 19H03807・基盤研究(B)「新規開発ステップ関数型チャンネルロドプシンの遺伝子導入によって得られる視覚特性評価」(研究代表者：富田浩史)
- ・科学研究費助成事業 19K09945・基盤研究(C)「バイオインフォマティクスに基づくオプトジェネティクス遺伝子の開発」(研究代表者：菅野江里子)
- ・科学研究費助成事業 21K09713・基盤研究(C)「視覚再生網膜のレチナール供給機構の解明と視機能の増強」(研究代表者：田端希多子)

網膜光干渉断層計<sup>\*1</sup>：光の干渉現象を利用し、非侵襲で網膜の断層構造を撮影する装置

網膜電図<sup>\*2</sup>：眼に光刺激を与え、網膜の電気的な反応を記録する手法

ミュラー細胞<sup>\*3</sup>：網膜の構造を支えるグリア細胞で神経細胞の恒常性維持にも重要な役割を担う

Toll-like receptor 4 (TLR4) <sup>\*4</sup>：病原体などの特徴的な分子を認識する受容体、免疫反応に関与

C chemokine receptor type 2 (CCR2) <sup>\*5</sup>：ミクログリアに存在し炎症惹起に関わる

chemokine ligand 2 (CCL2) <sup>\*6</sup>：CCR2 に結合する物質

complement component 3 (C3) <sup>\*7</sup>：補体のひとつ

