

患者特異的iPS細胞を用いた加齢黄斑変性の 新規発症予防法開発研究

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター
網膜神経保護治療プロジェクト 准教授 池田 華子



背景

加齢黄斑変性は、網膜にある黄斑部が変性することによって、中心の視力が悪くなる病気で、現在日本において失明の4番目の原因となっています。欧米では、成人の失明原因の第一位を占めており、日本においても高齢化に伴って、患者数が増加しています。加齢黄斑変性では、網膜の色素上皮細胞が、加齢によって働きが悪くなることで、“ドルーゼン”と呼ばれる老廃物が網膜にたまり、網膜の下に新生血管が生えたり、網膜が変性してしまったりすることで視力障害がおけるとされています。また加齢黄斑変性になりやすい遺伝子多型もわかってきていますが、その発症機序は良くわかっていません。また、新生血管に対しては、近年、抗VEGF療法やレーザー治療などが発達してきましたが、いったん新生血管ができてしまうと、新生血管だけを治療しても、視力予後はよくありません。したがって、新生血管が生える、あるいは網膜が変性してしまう前に、予防的な治療を行うことが重要ですが、今のところそのような治療は存在していません。そこで、なぜドルーゼンができるのかを明らかにすることで、病気の元凶と考えられているドルーゼンに対する治療法を開発したいと考えました。

方法・結果

1) iPS細胞を用いた発症機序解明

今まで、加齢黄斑変性の発症機序の解明が進みにくかった原因として、“黄斑”は、高等な動物にしかないこと、つまり良く医学研究で使われるマウスやラットなどには黄斑がなく、しかも、マウスやラットの寿命は長くても2-3年ですので、“加齢”による変化を研究するには不向きであった、ということがありました。

さらに、患者の網膜色素上皮で何が起きているのか調べるすべもありませんでした。そこで、iPS細胞に着目しました。

ドルーゼンが眼底にたくさんあり、加齢黄斑変性になるリスクの高い遺伝子多型を複数持っている患者から、同意のもと、皮膚採取を行い、iPS細胞を樹立しました。そのiPS細胞から、図1に示す方法1)で分化させたところ、一見きれいな網膜色素上皮ができることがわかりました(図2)。患者がご高齢でiPS細胞作成がかなり難しく、予定よりも作成に時間がかかってしまったため、iPS由来の網膜色素上皮を用いた諸研究は、これからが本番です。今後、患者由来の網膜色素上皮で、貪食や消化といった機能、ドルーゼン形成率などに異常があるか、を検討し、ドルーゼン形成・加齢黄斑変性のメカニズム解明を続行していきます。

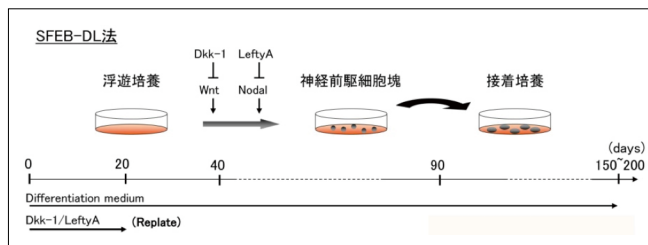


図1 iPS細胞から網膜色素上皮細胞への分化誘導

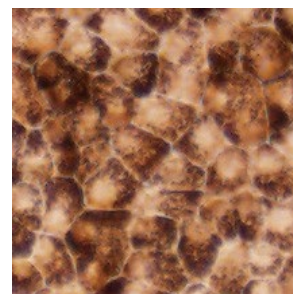


図2 患者iPSから分化させた網膜色素上皮細胞

2) ドルーゼン治療薬開発

近年、私たちは、VCPという蛋白質に対する阻害剤（Kyoto University Substance, KUS）を開発し、KUS剤には、網膜細胞を保護する働きがあることがわかってきました¹⁾。このKUS剤には、網膜のストレスを軽減する働きがあることから、ドルーゼン治療にも使用できるのではないかと考えました。まず、ドルーゼン様の網膜蓄積物をもつ、CCR2欠損マウスに対して、KUS剤を投与し、ドルーゼンの数の経過を観察しました。その結果、KUS剤はドルーゼンの形成抑制効果を持つことが明らかになりました（図3）。

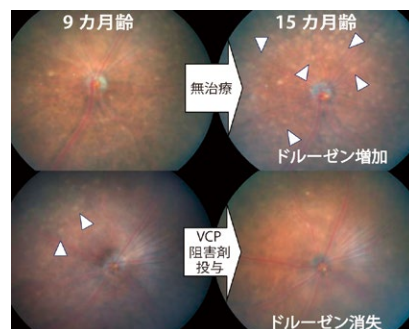


図3 ドルーゼンモデルマウスにおけるKUS剤の効果

マウスのドルーゼンは、ヒトとは少し組成が異なる、とされていますので、より人に近いサルを用いて、KUS剤を投与し、ドルーゼンが消失するか検討しました。その結果、わずかながら、ドルーゼンが消失し、少なくとも経過中ドルーゼンの増加が無いことが明らかになってきました。また、9か月にわたる長期投与において、KUS剤は特に副作用を示しませんでした。

さらに、培養網膜色素上皮細胞であるARPE19を用いて、どのような機序でKUS剤がドルーゼン形成抑制効果を示すのか検討することにしました。網膜色素上皮は、視細胞の外節という部分を毎日貪食する働きを持っています。視細胞の外節貪食能を検討したところ、KUS剤は網膜色素上皮細胞の貪食機能を亢進させる働きを持つことが明らかになってきました（図4）。

このように、KUS剤が、ドルーゼン治療薬になる可能性が出てきました。引き続き、モデル動物を用いた検討と、その機序解明を行っていきたいと考えています。さらに、患者iPS由来の網膜色素上皮細胞にKUS剤を用いることで、その機能改善が見られれば、実際の黄斑変性患者でもKUS剤が効果を持つことが期待できます。

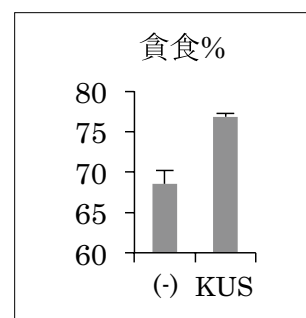


図4 貪食に対するKUS剤の効果

今後の展望

本研究で用いたKUS剤は、難病指定されている網膜色素変性に対しても、その疾患進行抑制効果を持つことが明らかになってきています²⁾。現在、KUS剤を眼科臨床応用するために、諸準備中です。近い将来、これらの眼難治疾患患者様に治療薬としてお届けしたいと、頑張っています。

最後になりましたが、本研究は、公益財団法人難病医学研究財団平成25年度医学研究助成事業からの援助をいただき実施することができました。貴重な機会をいただきました財団の関係の皆様には、この場をお借りして御礼申し上げます。ご支援をいただきました皆様のご厚意を忘れず、今後とも研究を続け、少しでも難病克服のお役に立てればと思っております。

- 1) Ikeda Hら. Toward the generation of rod and cone photoreceptors from mouse, monkey and human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 26, 215-24, 2008.
- 2) Ikeda HOら. Novel VCP modulators mitigate major pathologies of rd10, a mouse model of retinitis pigmentosa. *Sci Rep* 4, 5970, 2014.