

網膜色素変性患者における視細胞ネクロシスの関与の解明

九州大学大学院医学研究院眼科学 助教 村上 祐介

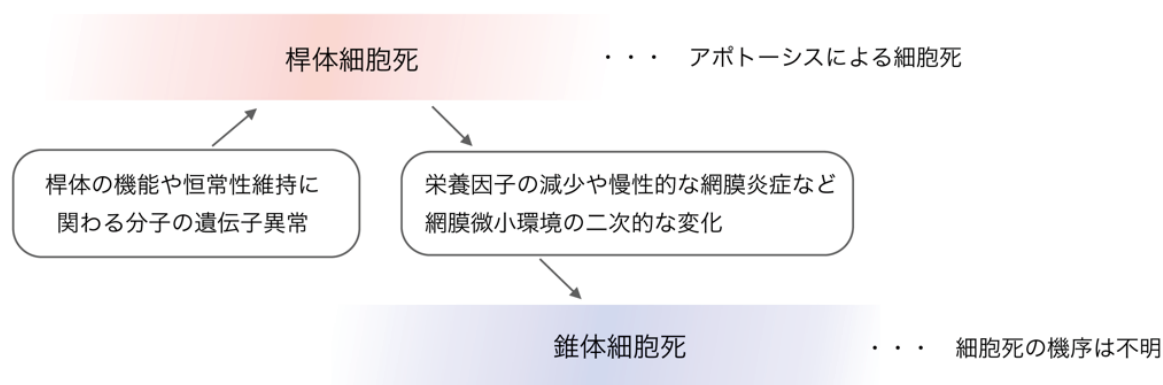


【研究の背景・目的】

網膜色素変性（RP）は、視細胞の働きに重要な遺伝子の変異によって、徐々に視細胞が障害される疾患で、我が国で失明原因の上位を占める難病です。多くの患者さんでは、暗所視に重要である桿体細胞に重要な遺伝子に異常があり、夜盲や視野狭窄をきたします。一方、明所視や中心視力に重要である錐体細胞は病初期には保たれるものの、病期が進行すると桿体細胞死に続いて障害されます（図1）。近年の研究からRPの遺伝子異常の理解は進んでいるものの、遺伝的欠陥のない錐体細胞がなぜ死に至るのかは良く分かっていません。錐体細胞による中心視力は患者さんのQuality of Visionに直結しており、RPにおける錐体細胞死の病態解明は、新しい治療法の開発に向けて重要な課題です。

図1

網膜色素変性の病態



細胞死の起こり方は、大きくアポトーシスとネクローシスに分類されます。アポトーシスは細胞の収縮や核の濃縮などを特徴とするのに対し、ネクローシスは細胞や細胞内小器官の腫脹を伴います。ネクローシスは従来受動的な細胞死と考えられていましたが、近年の研究から一部のネクローシスはRIPKの活性化を介して能動的に誘導されることが明らかとなり、新しい細胞死誘導機構として注目されています。

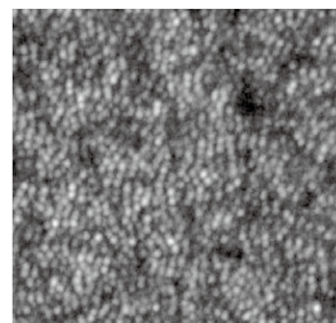
RPにおける細胞死は、遺伝子異常による桿体細胞死がアポトーシスの特徴を取るのに対して、錐体細胞死の特徴については明確な報告がありませんでした。このような背景から、私達の研究グループ

では錐体細胞死のメカニズムに着目して研究を行い、RPモデルマウスにおいて錐体細胞死はネクローシス様の所見を示すこと、RIPK経路の阻害によって錐体細胞死が抑制されることを明らかとしました。これらの結果から、RIPK依存的ネクローシスがRPの錐体細胞死に重要と考えられます。しかし、RP患者さんにおいても錐体細胞死にネクローシスが関与しているかについては、これまでに報告がありません。そこで本研究では、生体での錐体細胞の観察を可能とする補償光学付き走査レーザー顕微鏡（AO-SLO）および患者さんから得たサンプルを用いて、RP患者さんにおけるネクローシスの関与について検討しました。

【方法と結果】

AO-SLOは、眼の収差によって生じる歪みを最新の補償光学制御システムを用いて補正することで、眼底画像の解像度を飛躍的に高めた最先端の検査機器です。本装置を用いて網膜を撮影すると、錐体細胞の一つ一つを描出することができます（図2）。ネクローシスに陥った細胞は腫脹しますが、このような変化を捉えるためにAO-SLOで得られた錐体細胞の輝度値から細胞の直径を求めるプログラムを開発しました。このプログラムを用いて、健常者とRP患者さんの錐体細胞の直径を比較すると、RPの患者さんでは細胞径の拡大した細胞群が存在することが分かり、これらの細胞はネクローシスを表している可能性があります。

図2 AO-SLOによる
錐体細胞の観察



ネクローシスを起こした細胞からは、細胞内の様々な分子が放出され、これらの分子はダメージ関連パターン（DAMPs）として炎症を誘導します。手術時に得られた眼内液のサンプルを用いてDAMPsの濃度を測定したところ、RP患者さんでは健常者と比較してDAMPsの濃度が上昇していました。AO-SLOの結果と合わせて、これらの結果はヒトRPの病態におけるネクローシスの存在を示唆するものと考えます。

【まとめと今後の展望】

RPの病態において、過去の研究では主に視細胞のアポトーシスが注目されていましたが、我々の研究から錐体細胞死の誘導にはネクローシスが関与することが分かってきました。ネクローシスを制御する分子群はRPの新しい治療標的になると考えられ、更なる分子メカニズムの解析や治療薬の開発にむけた取り組みを進めていきたいと考えています。

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による研究助成によって遂行することができましたことを心より感謝致します。