

分岐鎖アミノ酸を用いた網膜色素変性の 新規進行抑制薬の開発

京都大学医学部附属病院 研究員／日本学術振興会 特別研究員 長谷川 智子



【背景】

網膜色素変性は、網膜の神経細胞である視細胞が変性する疾患で、夜盲や視野狭窄、視力の低下が起きます。日本で視覚障害原因の第2位を占める難病です。

私たちのグループでは、細胞内のエネルギーに注目して研究を行ってきました。まず、全身の細胞に存在するエネルギーを分解する酵素を抑制する新規化合物（Kyoto University Substance, KUS）によって、神経細胞の細胞死が抑制できることを報告しました¹⁾。

次に、細胞内のエネルギー源としての分岐鎖アミノ酸に着目し、分岐鎖アミノ酸がストレスを与えた培養細胞で、細胞内のエネルギー低下を抑制し、細胞死を抑制することを明らかにしました（図1）。分岐鎖アミノ酸は網膜変性モデル動物では、視細胞の変性を抑制し、視機能の低下を抑制しました（図2）。²⁾

本研究では、分岐鎖アミノ酸の網膜色素変性の治療薬としての今後の臨床開発を進めていくために、分岐鎖アミノ酸の細胞死抑制メカニズムの解明と、網膜色素変性患者さんでの疾患進行や進行抑制効果を鋭敏に検出できるバイオマーカーの開発を目指した検討を行いました。

【方法・結果】

グルコース（糖）は細胞内へ取り込まれ、解糖系、クエン酸回路、電子伝達系を介してエネルギーの産生に使われます。

まず、分岐鎖アミノ酸の投与によって細胞内へのグルコースの取り込みが促進されるかを評価するため、培養細胞に蛍光標識した2-デオキシ-D-グルコースを取り込ませて、蛍光量を測定しました。次に、細胞内へグルコースを取り込むグルコーストランスポーターの状態を検討しました。また、エネルギー産生の各段階である解糖系、クエン酸回路、電子伝達系の各種阻害剤を投与して、細胞内のエネルギーの量と細胞の状態を検討しました。その結果、分岐鎖アミノ酸の投与によって、グルコーストランスポーターを介した細胞内へのグルコースの取り込みが促進されていることが明らかになりました。また、分岐鎖アミノ酸の投与によって、主に解糖系を通じてエネルギー産生が増えることが示唆されました。

また、網膜色素変性患者さんでの疾患進行や進行抑制効果を鋭敏に検出できるバイオマーカーの開発のため、網膜色素変性患者さんでの視野や視力、網膜の状態の各種パラメーターでの、検査のばらつきと進行のスピードについて検討しました。その結果、網膜の視細胞の状態を反映するEllipsoid zoneの可視範囲の光干渉断層計を用いた測定が、病期の進行の検出にあたって有用であることが示唆されました。

分岐鎖アミノ酸(-) 分岐鎖アミノ酸(+)

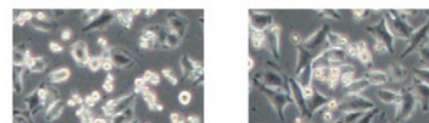


図1 分岐鎖アミノ酸による細胞死抑制

分岐鎖アミノ酸(-) 分岐鎖アミノ酸(+)

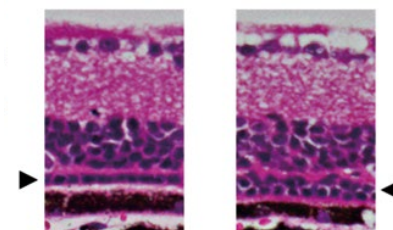
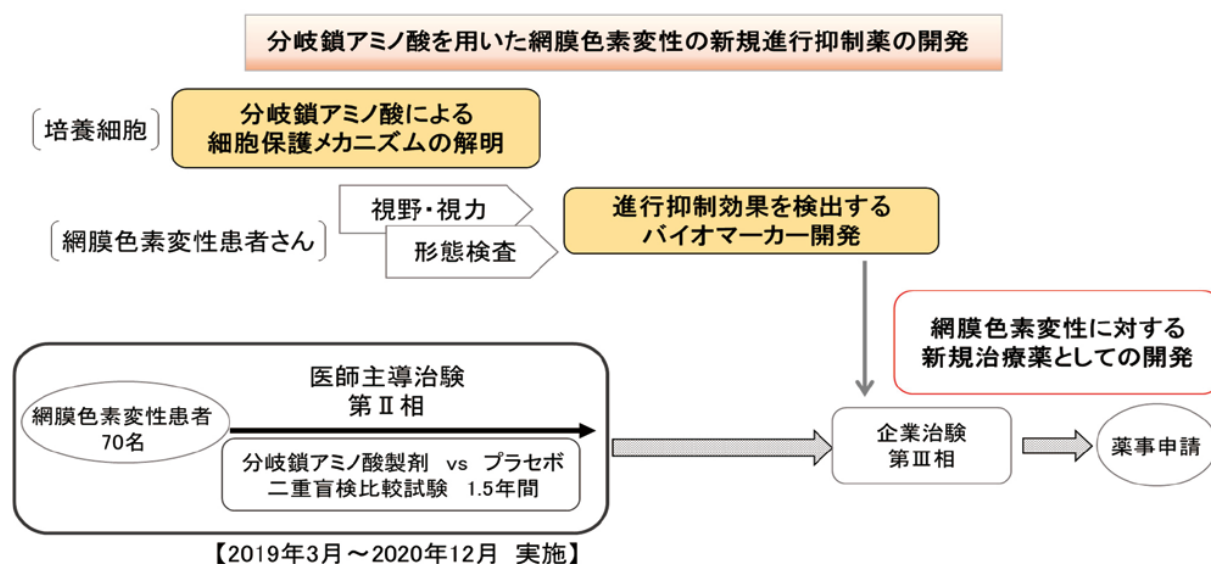


図2 網膜変性モデルマウスでの視細胞変性の抑制

【今後の展望】

私たちは、分岐鎖アミノ酸の網膜色素変性患者さんに対する効果と安全性の検討のため、2019年3月から2020年12月にかけて、第Ⅱ相医師主導治験を行いました。治験は、70名の患者さんにご参加いただき、プラセボ対象二重盲検比較試験という方法で行いました。現在は、効果と安全性について、解析を進めているところです。

今後は、本研究により明らかになってきた、分岐鎖アミノ酸による細胞保護のメカニズムをさらに解明していくとともに、医師主導治験の結果の解析を進めることで、分岐鎖アミノ酸を用いた網膜色素変性症の疾患進行抑制薬の開発につなげていきます。分岐鎖アミノ酸を、疾患進行を抑制する有効な治療薬として網膜色素変性患者さんにお届けできるよう、今後も研究を進めていきます。



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からの令和元年度医学研究奨励助成をいただき、実施することができました。貴重なご支援をいただきましたことに、御支援者の皆様、財団の関係の皆様に、この場をお借りして御礼申し上げます。

- 1) Hasegawa Tら. Neuroprotective efficacies by KUS121, a VCP modulator, on animal models of retinal degeneration. *Sci Rep* 2016 Aug 9;6:31184
- 2) Hasegawa Tら. Branched chain amino acids attenuate major pathologies in mouse models of retinal degeneration and glaucoma. *Heliyon*. 2018 Mar 1;4(2):e00544.