

★池田 華子 特定准教授

Hanako Ohashi IKEDA (Associate Professor)

専門領域：眼科学，細胞生物学（Ophthalmology, Cell Biology）

受入部局：医学部附属病院（Kyoto University Hospital）

直前所属：京都大学 医学部附属病院臨床研究総合センター
（Institute for Advancement of Clinical and Translational Science, Kyoto University Hospital）



網膜における脂質代謝に着目した 難治眼疾患の治療法開発

人口の高齢化に伴い，中途失明者は増加の一途をたどっており，治療法のない難治眼疾患に対する治療法開発が望まれています。眼難治疾患のうち，中途失明の主な原因疾患の一つである加齢黄斑変性や網膜変性疾患では，網膜色素上皮（retinal pigment epithelium, RPE）内における脂質代謝の異常が病態に深く関わるということが分かってきています。網膜はドコサヘキサエン酸が人体で最も豊富に含まれる組織であり，RPE は網膜の主要な細胞である視細胞を貪食し，脂質をリサイクルして網膜に供給する役割を持つため，脂質代謝の非常に盛んな組織の一つです。老化や眼疾患におけるリポ（脂質）クオリティの違いとその違いをもたらす分子機構を明らかにすることにより，網膜の特異な脂質代謝環境を支えている RPE の脂質代謝を理解し，各疾患の病態を解明，難治眼疾患の治療法開発に繋げることを目指します。

Development of treatments based on retinal lipid metabolism for intractable eye diseases

Incidence of acquired blindness is increasing with advancing age. For intractable ocular diseases, including retinal degeneration or glaucoma, novel treatments that suppress degeneration of retinal neuronal cells have been highly anticipated. Abnormal lipid metabolism in the retinal pigment epithelium (RPE) has been associated with the pathophysiology of some intractable retinal diseases, including age-related macular degeneration and degenerative retinal diseases. Docosa-hexaenoic acid is abundant in the retina. RPE is involved in the phagocytosis of the outer segment of photoreceptor cells, its recycling, and in the supply of lipids to the photoreceptors. Thus, RPE is one of the most active tissues in lipid metabolism. Herein, I would like to elucidate the changes in lipid metabolism in the RPE underlying ocular diseases or aging and identify the molecular mechanisms causal to these changes. After understanding the lipid metabolism, I would like to reveal the mechanisms underlying the diseases and develop new treatment for intractable eye diseases.

眼難治疾患の克服を目指して

現在日本では，164 万人が視覚障害に苦しんでいると推定され，高齢化に伴いその数は劇増しつつあります。五感のうち視覚から得る情報は全体の 70-80% に上るとされ，これら視覚障害者の直接・間接社会損失額は 8 兆 8000 億円に上るとの試算もあります。高齢化の進行に伴い，視覚障害者は 2030 年には 200 万人に達すると推定されています（日本眼科医会 2009）。

新規神経保護治療法の開発研究 KUS

これまで私は，緑内障や網膜変性疾患に対する，新規神経保護治療法の開発研究を行ってきました。私たちが開発してきた Kyoto University Substance, (KUS) は，VCP という，細胞内に豊富にある ATP を加水分解する（ATPase）タンパク質の ATPase 活性を低下させる新規化合物です*1。KUS は，細胞内の ATP 減少を抑制し，ストレス下にある細胞死を抑制すること，網膜変性疾患や緑内障モデル動物において，網膜細胞死を抑制し，視機能低下を抑制することを明らかにしてきました。また，網膜中心動脈閉塞症という眼難治疾患に対して，KUS の投与安全性と有効性を検討する医師主導治験を実施，ヒトにおいても，KUS 剤は神経保護効果をもつ可能性を見いだしました。

加齢と網膜の脂質代謝

本研究では，網膜の脂質代謝に着目し，新たなアプローチからの眼難治疾患の病態解明，治療法開発に取り組みます。網膜はドコサヘキサエン酸が人体で最も豊富に含まれる組織であり，網膜色素上皮は網膜の主要な細胞である視細胞を貪食し，脂質をリサイクルして網膜に供給する役割を持つため，脂質代謝の非常に盛んな組織の一つです。患者が急増している加齢黄斑変性や，クリスタリン網膜症をはじめとする他の眼難治疾患の病態にも，網膜色素上皮の機能障害が深くかわる*2ことが明らかになりつつあります。

そこで，本研究では，

- 1）加齢は網膜色素上皮細胞内の脂質プロファイルにどのような影響を与えるのか
- 2）網膜色素上皮細胞内の脂質のプロファイルがどのようにドルーゼン形成に関与するのか
- 3）脂質をターゲットとした眼疾患治療は可能かを解明することを目標に研究を進める予定です。

iPS 細胞による治療法開発

ヒト網膜組織は，生体から採取することが難しいこと，ES 細胞や（induced pluripotent stem）iPS 細胞から，純度がほぼ 100% に近い状態で網膜色素上皮を分化誘導することが可能である*3（図 1）こと，から，本研究では，iPS 細胞から分化させた網膜色素上皮細胞を用いる予定です。すでに，網膜に疾患を持たない健常人および，加齢黄斑変性，クリスタリン網膜症や，網膜変性疾患患者さんから同意のもと，iPS 細胞を樹立しています。これら iPS 細胞を数ヶ月かけて分化誘導させ，網膜色素上皮にした後，それぞれの形態や機能の解析を行います。その後，細胞，細胞上清を用いて，脂質の網羅的解析を行う予定です。

本研究にて，網膜色素上皮細胞内の脂質プロファイルと疾患の関係が明らかになり，脂質をターゲットとした治療法開発研究が進めば，多くの失明患者を救える可能性があります。また，網膜色素上皮細胞内での脂質プロファイルやその加齢による変化は，学問的にも重要であり，大きな意義を持つと考えます。

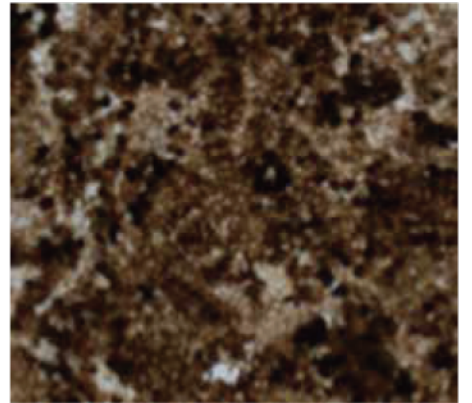


図 1 iPS 細胞から分化誘導させた網膜色素上皮細胞

*1 Ikeda HO, et. al. Novel VCP modulators mitigate major pathologies of rd10, a mouse model of retinitis pigmentosa. *Scientific reports*, 2014; 4, 5970.

2 Hata M, Ikeda HO, et.al. Reduction of lipid accumulation rescues Bietti's crystalline dystrophy phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(15):3936–3941.

*3 Osakada F#, Ikeda H#, et.al. Toward the generation of rod and cone photoreceptors from mouse, monkey and human embryonic stem cells. *Nature biotechnology*, 2008; 26, 215–224. #equal contribution