



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和4年1月28日

岡山大学

光電変換色素 NK-5962 の網膜視細胞保護の分子機構を発見！

◆発表のポイント

- ・岡山市の株式会社林原（NAGASE グループ）が製造する光電変換色素 NK-5962 は光電変換色素を結合したポリエチレン薄膜の人工網膜（光電変換色素薄膜型人工網膜 OUReP™）の部材です。
- ・NK-5962 分子には光とは関係なく、アポトーシスによる網膜神経細胞死を抑制する作用があることを以前から見出していました。
- ・メッセンジャーRNA（mRNA）の網羅的発現解析（RNA-Seq）（注1）の結果、NK-5962 の視細胞保護作用には網膜色素上皮細胞が分泌する色素上皮由来因子（PEDF）と呼ばれるタンパクなどが関与することが明らかになりました。
- ・NK-5962 は網膜色素変性などの神経変性の進行を遅らせる医薬品候補になる可能性があります。

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域（医）生体機能再生再建医学分野（眼科）の松尾俊彦教授、同大学院ヘルスシステム統合科学研究科の劉詩卉研究員、同学術研究院医歯薬学域（医）脳神経機構学分野の宮地まり助教および細谷修助教は、岡山市の株式会社林原が製造するNK-5962の視細胞保護作用を調べました。NK-5962は光電変換色素薄膜型人工網膜（OUReP™）の部材であり、その分子自体に光とは関係なく網膜神経細胞死を抑制する効果があることが分かっています。その分子機構を明らかにするため、NK-5962溶液を眼球に注射した網膜組織と対照液を注射した網膜組織のメッセンジャーRNA（mRNA）の発現を網羅的に調べました。その結果、網膜色素上皮細胞が分泌する色素上皮由来因子（PEDF）と呼ばれるタンパクなどが視細胞死の抑制効果に関与していることが分かりました。

本研究成果は、2021年12月10日、スイスの分子科学誌「*International Journal of Molecular Sciences*」に掲載されました。視細胞や網膜色素上皮細胞の変性疾患には治療薬がなく、NK-5962は疾患の進行を遅らせて視力を維持する医薬品の候補になると期待されます。

◆研究者からのひとこと

劉研究員が医学系の宮地先生、細谷先生に mRNA の網羅的発現解析などを教えてもらい完成した研究です。NK-5962 が色素上皮由来因子と結びついたのは大きな驚きでした。2018年～2020年、学術研究院自然科学学域の内田哲也研究教授が代表を務めた「特別電源所在県科学技術振興事業補助金（岡山県）」の分担研究の成果です。岡山の地の利を活かして、多くの研究者の協力で網膜神経変性を遅らせる治療薬を実現していきたいと思えます。



松尾 教授



劉 研究員



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

網膜色素変性は、視細胞が徐々に死滅してゆく遺伝性疾患です。視野が次第に狭くなり、最終的には視力が低下して失明に至ります。その治療方法は残念ながら現状ではありません。治療として期待されるのは、網膜神経細胞死を遅らせる医薬品ですが、現状ではこのような医薬品もありません。

岡山大学では、アメリカなどの人工網膜とは全く異なる世界初の新方式である「光電変換色素薄膜型」の人工網膜を2002年から医工連携で研究開発してきました。光を吸収して電位差を出力する光電変換色素分子をポリエチレン薄膜（フィルム）に化学結合した岡山大学方式の人工網膜OUReP™です。この新方式の人工網膜は、電流を出力するのではなく、光を受けて電位差（変位電流）を出力し、近傍の神経細胞を刺激することができます。

これまで、「光電変換色素薄膜型」の人工網膜を半年間、網膜色素変性症モデルラット(RCSラット)の眼球網膜下に植込んだ試験で、人工網膜に接する網膜組織では神経細胞死が抑制されていることに気づきました。そこで光電変換色素 NK-5962 自体を RCS ラットの眼球硝子体に注射してみると、網膜神経細胞死が抑制されることが明らかになりました。

この神経細胞死抑制効果、つまり神経保護効果は、光がない中でも見られ、NK-5962 の光電変換色素としての作用ではなく、別の作用機序があると考えて、次世代シーケンサによる網羅的発現解析を行って手がかりを探しました。

<研究成果の内容>

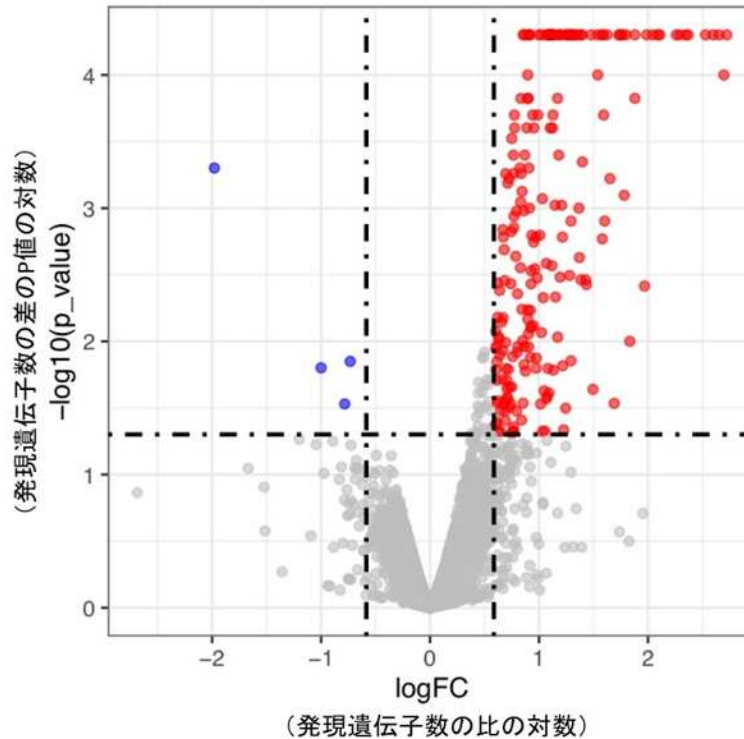
網膜色素変性を遺伝的に発症するモデルラットである RCS ラットは生後3週ぐらいから視細胞が死んでいきます。そこで、生後3週目と4週目に RCS ラットの左眼の硝子体に NK-5962 溶液を注射し、右眼の硝子体には対照液を注射し、生後5週目に網膜組織を摘出して観察しました。その結果、対照液を注射した眼の網膜では多くの視細胞がアポトーシス死を来していましたが、NK-5962 溶液を注射した眼では視細胞はアポトーシスを生じていませんでした。

NK-5962 がどのような分子機序で視細胞のアポトーシスを抑制するのかを明らかにするためメッセンジャーRNA (mRNA) の網羅的発現解析を行いました。NK-5962 溶液を注射した眼球から摘出した網膜組織、対照液を注射した眼球から摘出した網膜組織それぞれから mRNA を抽出し、相補的DNA (cDNA) を合成して、次世代シーケンサを使ってその cDNA の塩基配列を網羅的に決めました。そしてどのような遺伝子がどのくらいの数の mRNA を発現しているのかを調べました(図)。

その結果、網膜色素上皮細胞が分泌する色素上皮由来因子 (PEDF) と呼ばれるタンパクなどが視細胞死の抑制効果に関与していることが分かりました。



NK-5962 注射眼と対照液注射眼との比較



NK-5962 化学構造式

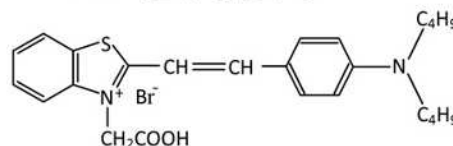


図. 上段は NK-5962 注射眼の網膜と対照液注射眼の網膜で発現が変化している遺伝子の分布。下段は NK-5962 の構造式。赤い点は発現量が増えている遺伝子を示す

<社会的な意義>

網膜色素変性などの進行性変性疾患では、進行をゆっくりさせて、現在ある視力や視野を少しでも長い間、維持するのが最良の治療です。現在残念ながらこのような薬物はありません。網膜色素変性などの疾患では神経細胞がアポトーシスで死滅していきます。そこで、網膜神経細胞死を抑制する薬物があれば長期間投与することによって変性疾患の進行を緩やかにできるのではないかと考えられます。長期間投与する必要があるので、安全性が高いことが重要です。NK-5962 は光電変換色素薄膜型人工網膜の部材として安全性評価で毒性はなく、その候補薬物になる可能性があります。

色素上皮由来因子は神経保護作用があることが知られていて、その遺伝子をウイルスベクターに組み込んで網膜色素変性の患者眼球の網膜下に注入する医師主導治験が国内で行われています。別の機能性色素 NK-4 にも視細胞保護作用がありますが、その作用に関与するのは別の遺伝子経路である点は興味深いです。



PRESS RELEASE

■論文情報

論文名： Effect of NK-5962 on gene expression profiling of retina in a rat model of retinitis pigmentosa.

掲載誌： *International Journal of Molecular Sciences*

著者： Shihui Liu, Mary Miyaji, Osamu Hosoya, Toshihiko Matsuo

D O I : <https://doi.org/10.3390/ijms222413276>

U R L : <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/24/13276>

■研究資金

本研究は、岡山県の特別電源所在県科学技術振興事業の補助金を得て実施しました。

■補足論文

<NK-5962 のラット硝子体内注射の論文>

論文名： Photoelectric dye used for Okayama University-type retinal prosthesis reduces the apoptosis of photoreceptor cells.

掲載誌： *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*

著者： Shihui Liu, Toshihiko Matsuo, Osamu Hosoya, Tetsuya Uchida

D O I : 0.1089/jop.2016.0093

U R L : <https://www.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/jop.2016.0093>

<NK-5962 の薬物体内動態の論文>

論文名： Photoelectric dye, NK-5962, as a potential drug for preventing retinal neurons from apoptosis: pharmacokinetic studies based on review of the evidence.

掲載誌： *life*

著者： Toshihiko Matsuo, Shihui Liu, Tetsuya Uchida, Satomi Onoue, Shinsaku Nakagawa, Mayumi Ishii, Kayoko Kanamitsu

D O I : 10.3390/life11060591

U R L : <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/6/591>

<人工網膜の総説論文>

論文名： Photoelectric dye-based retinal prosthesis (OUReP) as a novel type of artificial retina.

掲載誌： *Internal Medicine Review*

著者： Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida

D O I : <http://dx.doi.org/10.18103/imr.v7i1.916>

U R L : <https://internalmedicinereview.org/index.php/imr/article/view/916>



PRESS RELEASE

<機能性色素 NK-4 の網膜視細胞の保護効果に関する論文>

論文名 : The effect of cyanine dye NK-4 on photoreceptor degeneration in a rat model of early-stage retinitis pigmentosa.

掲載誌 : *Pharmaceuticals*

著者 : Shihui Liu, Toshihiko Matsuo, Mary Miyaji, Osamu Hosoya

DOI : <https://doi.org/10.3390/ph14070694>

URL : <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/7/694>

■用語説明

(注1) メッセンジャーRNA (mRNA) 網羅的発現解析 (RNA-Seq)

RNA シークエンシング (RNA-Seq) は組織試料から抽出した mRNA を逆転写して cDNA (相補的 DNA) にし、その塩基配列を次世代シーケンサ (NGS, next-generation sequencing) を使って決めます。どのような遺伝子がどのような量で発現しているかが分かります。ある条件下での mRNA の発現を対照と比べることによって、どのような代謝経路が活性化されているかが分かります。トランスクリプトーム解析とも呼びます。

<お問い合わせ>

岡山大学 学術研究院 ヘルスシステム統合科学学域

(岡山大学病院眼科)

教授 松尾俊彦



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。