



2023 年 10 月 16 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 高感度視覚再生遺伝子治療の効果を確認

### －失明の克服・実用化に向けて－

慶應義塾大学医学部眼科学教室の栗原俊英准教授、堅田侑作特任助教らの研究グループは、名古屋工業大学神取秀樹教授らが創出した「キメラロドプシン」という独自の光センサータンパク質を用い、光遺伝学（オプトジェネティクス）（注 1）を利用した高感度な視覚再生効果及び網膜変性の保護効果を世界で初めて、マウスで確認しました。

光遺伝学を利用した視覚再生遺伝子治療法は、若者の失明原因のトップである網膜色素変性症（注 2）をはじめとした失明難病疾患を克服する技術の一つとして注目を集めているものです。既に海外では治験も行われていますが、課題の一つとして従来の光センサータンパク質は直射日光のような非常に強い光を必要としているということがありました。今回、動物実験においても夜道くらいの明るさの光でも応答できるという高感度化のみならず、網膜変性の保護効果という 2 つの効果を確認し、今後の視覚再生治療の実用化に応用されることが期待されます。

本研究成果は、2023 年 10 月 20 日（グリニッジ標準時）に *iScience* 誌に掲載されます。

#### 1. 研究の背景と概要

網膜色素変性症をはじめとする遺伝性網膜疾患は未だ治療法のない主要な失明疾患で、世界で 200 万人以上の方がこの疾患で苦しんでいます。そのため、近年さまざまな技術に応用した治療法の開発が活発に進められています。その一つが光遺伝学（オプトジェネティクス）という技術です。これを応用して患者の目の中でも働くことのできる光センサー遺伝子を送り込んで視覚を再生できることが知られており、現在海外では治験も複数行われています。しかし、従来の光センサータンパク質は直射日光のような非常に強い光でないと反応できず、実用化に課題がありました。今回、名古屋工業大学の神取秀樹教授らが創出した「キメラロドプシン」を用いて、栗原俊英准教授らが高感度な視覚再生遺伝子治療法として応用する研究を行いました（図 1）。

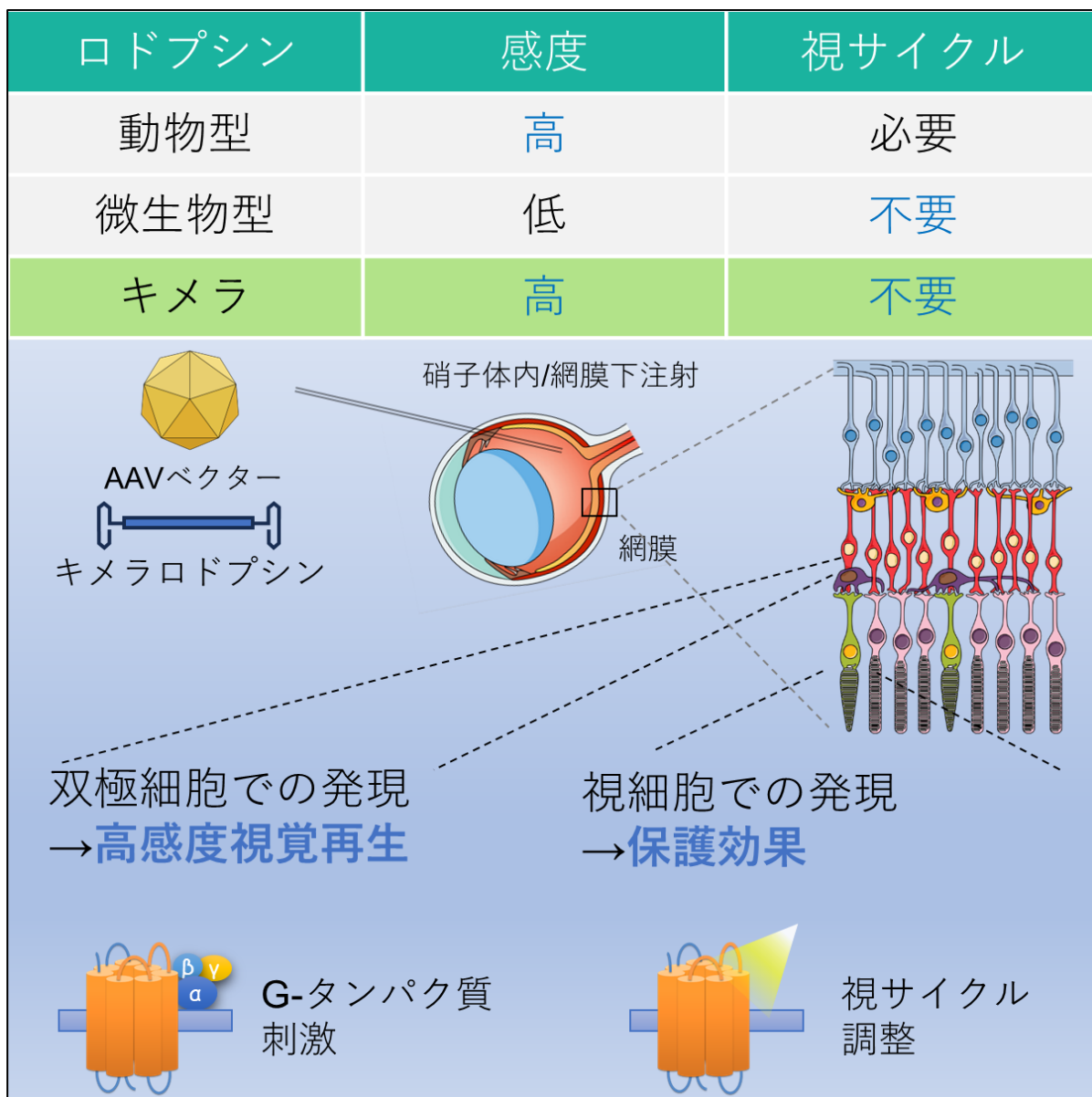


図 1. 動物型と微生物型のロドプシン（注 3）を組み合わせてキメラにすることにより高感度と視サイクル（注 4）不要で働くという特徴を両立。これを AAV ベクター（注 5）に搭載し、網膜双極細胞で発現させることにより高感度な視覚再生効果、視細胞で発現させることにより網膜変性の保護効果を確認した。（当該論文より図を一部改変して引用）

## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では、網膜色素変性のモデルマウス (rd1) に対して、キメラロドプシンをコードする遺伝子を搭載した AAV ベクターを硝子体内へ投与し治療する実験を行ったところ、無治療マウスでは光応答が無いのに対し、治療マウスでは強い光はもちろん、街灯のある夜道程度の弱い光でも反応が確認されました (図 2)。

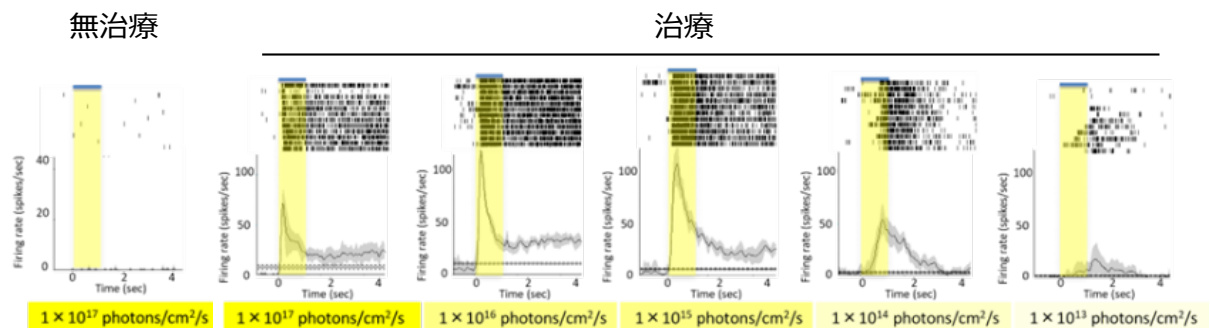


図 2. 多電極アレー試験を用いたマウス網膜神経節細胞からの細胞外電位の記録。無治療の場合、光刺激 (黄色) に対する応答はないが、治療を行うと  $1 \times 10^{17-13}$  photons/m<sup>2</sup>/s まで光応答の再生が確認された。(当該論文より図を一部改変して引用)

さらに、同じウイルスベクターを網膜下投与で視細胞に発現させたところ、無治療マウスに対し、治療したマウスでは網膜変性の進行が抑制される効果が確認されました (図 3)。

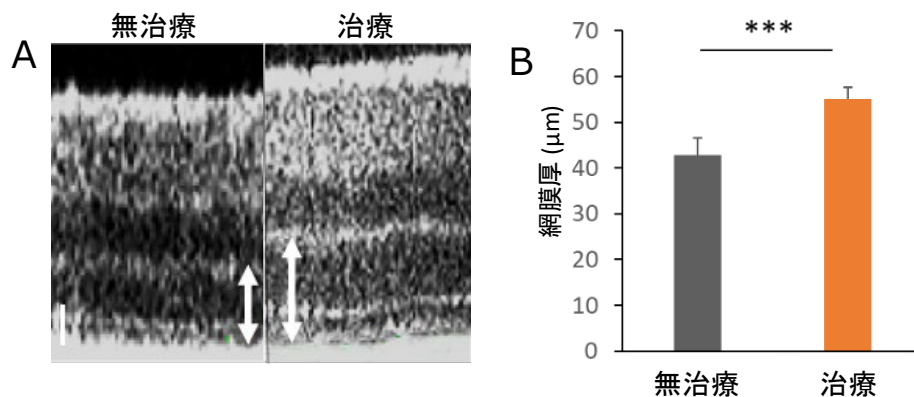


図 3. 網膜光断層像を用いたマウスの網膜厚の比較 (A) とその定量 (B)。治療した網膜は有意に厚みが維持された。\*\*\*  $p \leq 0.001$  (当該論文より図を一部改変して引用)

この成果は今後、視覚再生遺伝子治療の実用化に応用されることが期待され、同研究室では臨床応用に向けてさらなる研究開発を進めています。

## 3. 特記事項

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ「マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発」研究開発領域「非視覚型光受容体による光マルチセンシング機構の解明と光新規

治療法開発」、難治性疾患実用化研究事業「視覚再生遺伝子治療薬の非臨床 POC 取得および治験準備」、JSPS 科研費 (JP15K10881、JP18K09424、JP20K22692)、慶應義塾大学博士課程学生研究支援プログラム、坂口光洋記念慶應義塾医学振興基金慶應義塾大学医学研究助成、武田科学振興財団ビジョナリーリサーチ継続助成の支援によって行われました。

#### 4. 論文

英文タイトル : Highly-sensitive visual restoration and protection via ectopic expression of chimeric rhodopsin in mice

タイトル和訳 : キメラロドプシンの異所性発現によるマウス高感度視覚再生及び保護効果

著者名 : 堅田侑作、吉田一帆、芹澤奈保、李徳鎬、小林憲太、根岸一乃、岡野栄之、神取秀樹、坪田一男、栗原俊英

掲載誌 : *iScience*

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107716>

#### 【用語解説】

(注 1) 光遺伝学 (オプトジェネティクス) : 光センサーの役割を持つ遺伝子を遺伝子操作によって生体細胞に導入して、光反応性を付与する技術。

(注 2) 網膜色素変性症 : 本邦の失明原因の 2 位を占める、未だに予防法も治療法も確立されていない厚生労働省の指定難病。視野が徐々に失われ、視力も低下する。

(注 3) ロドプシン : 例えばヒトの目の中では視覚を担う、光センサータンパク質の総称。

(注 4) 視サイクル : 動物型のロドプシンの再生に必要な代謝経路。網膜色素変性症の一部ではこれが破綻する。

(注 5) AAV ベクター : 既に製品化されている例もある、遺伝子治療用の遺伝子を届けるための入れ物。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

---

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 眼科学教室

准教授 栗原 俊英 (くりはら としひで)

TEL : 03-5363-3204 FAX : 03-5363-3274 E-mail : [kurihara@z8.keio.jp](mailto:kurihara@z8.keio.jp)

<http://lab.opthal.med.keio.ac.jp/program/kuriharas-lab>

#### 【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 飯塚・奈良・岸

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : [med-koho@adst.keio.ac.jp](mailto:med-koho@adst.keio.ac.jp)

<https://www.med.keio.ac.jp>