

研究題目 免疫抑制性シグナル分子の網膜変性症発症と病態進展における役割の解析

研究組織

研究代表者：渡辺 すみ子（東京大学医科学研究所）

共同研究者：岡崎 拓（徳島大学先端酵素学研究所）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

近年視細胞変性症の背景に眼内免疫学的環境の役割が重要であるという様々な報告がある。眼内ではミューラーグリア細胞、色素上皮細胞などがサイトカインの放出により免疫的環境を構築していると考えられるが、中枢神経常在のマクローファージ様の細胞であるマイクログリア細胞もケモカイン、サイトカインを放出し、眼内の状態を規定する重要な役割を果たしていると考えられている。マイクログリアは視細胞変性に伴い活性化するが、この活性化が神経変性にとって正負いずれに作用するのか、多くの議論があり明らかではない。私たちは網膜の正常時、変性時における神経細胞、ミューラーグリア、マイクログリア細胞の相互作用による病態形成について明らかにするため、それぞれの細胞を精製し、RNA-seqにより遺伝子発現パターンを検討してきた。その過程で、抑制性免疫補助受容体であるPD-1が正常網膜における静止期、および網膜変性に伴う活性化後のマイクログリアに高発現することを見出した。このことから、PD-1が正常網膜でマイクログリアを静止状態に維持する役割を果たしており、さらに過活性化を抑制する効果を持つことが予想された。そこで、PD-1が正常時、および視細胞変性時にマイクログリアの状態を規定し、これにより変性の病態が修飾されることを仮定し、これを検証し、さらに分子基盤を解明し創薬ターゲットとしての可能性を検討するため平成29年度に本共同研究をスタートした。

[1-2]研究の方法・経過

平成29年度にマウスのバックグラウンドの違いに依存した様々な網膜のフェノタイプを見出したので、各マウスのフェノタイプについて、時間軸を追って組織学的な変化を詳細に検討を行う。マイクログリアのみならず、視細胞、シナプス、介在神経、前眼部、網膜色素細胞など広く眼内の各細胞系列の状態を時系列を追って検討する。これを網膜のみならず前眼部についても行い、PD-1ノックアウトによる変化と、既存のぶどう膜炎モデルとの類似性を検討することにより、観察されているフェノタイプの評価を行う。MNU耐性を示すマウスモデルについては、同様の検討に加え、RNA-seqにより網膜内でどのような遺伝子発現の変化が起こり、それが視細胞変性耐性と関連するのかを検討する。またこの現象が他の要因による網膜変性に対しても同様に観察されるのかNaIO₃などを用いて視細胞変性を誘導し、そのフェノタイプを検討する。

【2】研究成果

PD-1がノックアウトされた様々な系統のマウスを解析した。あるマウスの背景においては眼球の毛様体あるいは脈絡膜にIba1陽性のマイクログリア細胞あるいはマクローファージが集積しており、PD-1のノックアウトにより眼内にぶどう膜炎様の炎症が起こっている像が観察された。このこと

は、PD-1 ノックアウトによる弱いシステム的な炎症が眼内に何らかの免疫学的変化を起こしているという我々の仮説を裏付けるものであった。一方、別系統のマウスでは、人為的に視細胞変性を起こすと、変性がコントロールより深刻になり、マイクログリアから産生されると想定されるケモカイン類のレベルも高くなっていた。この表現型はヒトの深刻な失明原因である加齢性黄斑変性(AMD)と共通点があり、このモデルマウスとなり得る可能性があった。

以上、PD-1 ノックアウトマウスはマウスの系統によりフェノタイプが異なることが知られているため、複数の系統で検討を行なったが、眼内のフェノタイプも異なっており、末梢の炎症の眼内への影響、あるいは新たな疾患モデルとしての可能性などがあり、非常に興味深い結果であった。

あるが興味深いフェノタイプを背景のことなる複数のマウスのラインから得ることができた。さらにこの分子機構を探り、免疫抑制分子と網膜疾患、全身性のアレルギーなどの関係を検討するために、これまで二年間の研究で構築した若手の研究者の共同体制を中心に、研究を進めることで、さらなる展開が期待される。異なる専門性をもつ二つのグループの共同研究は若手研究者にとっても貴重な機会であり、本共同研究システムの重要な効果の一つであると考えている。それぞれ単独ではなし得ない本研究により、ユニークでかつ生物学的に重要な成果が期待される。

【3】主な発表論文等

[3-1]論文発表 なし

1) [雑誌]著者名. 題名. 雑誌名 巻：頁 - 頁, 発行年.

2) [書籍]著者名. 題名. In：編集者名・編 書籍名. 出版社, 発行地, 頁-頁, 発行年

[3-2]学会発表 なし

1) 発表者名. 題名. 学会名, 発表地, 発表月日, 発表年

[3-3]成果資料等 なし

【4】今後の課題等

以上のように、当初の仮説を裏付ける結果と同時に、当初の考えとは異なる結果で