

網膜色素変性症は網膜に異常を生ずる遺伝性の疾患で失明に至る場合もあり、世界には100万人以上の患者がいると推定されているが、根本的な治療法は確立されていない。スイスのフリードリッヒ・ミーシャー生物医学研究所を中心とした研究チームは、本疾患の遺伝子治療へ向けて、基礎的な手法の提案とその検証成果を2010年7月23日のScience誌に報告している。網膜色素変性症では、光受容細胞である錐体細胞は機能を失いつつも残存する。光刺激を電気信号に変換する分子であるハロロドプシンの遺伝子を網膜色素変性症のモデルマウスの網膜に導入したところ、光に強く反応するようになり、信号の神経細胞への伝達も確認された。また光応答に関する複数の実験でも、このモデルマウスが光を感じていることを示唆する結果が得られた。ヒト網膜細胞でも同様の結果が得られ、ヒトの治療法としての可能性がある。

トピックス / 網膜色素変性症の遺伝子治療的アプローチ

網膜色素変性症は眼の中で光を感じる組織である網膜に異常を生ずる遺伝性の疾患で、個人差が大きい。夜盲や視野狭窄がゆっくと進み、失明に至る場合がある。数千人に一人の割合で発症し、世界には100万人以上の患者がいると推定されており、厚生労働省の難病指定を受けている。原因遺伝子としてはこれまで44以上が見出されているが、根本的な治療法は確立されていない。

スイスのフリードリッヒ・ミーシャー生物医学研究所を中心とした研究チームは、本疾患の遺伝子治療へ向けて、基礎的な手法の提案と、その検証に関する成果を2010年7月23日のScience誌に報告している。

通常、網膜色素変性症では、網膜で光を感じる細胞である錐体細胞は、機能を失いながらも残存する。研究者らは微生物由来のハロロドプシン遺伝子を網膜色素変性症のモデルマウスの網膜に導入した。ハロロドプシンは光感受性の塩素イオンのポンプであり、光刺激を電気信号に変換する分子である。その結果、すでに光応答性をほとんど失っている錐体細胞が、光に対して強く反応することが明らかになり、またその後の神経細胞への信号の伝達も正常に起こることが見出された。網膜色素変性症のモデルマウス個体を用いた光応答に関する複数の実験でも、網膜へ遺伝子導入したモデルマウスが光を感じていることを示唆する結果

が得られた。

ヒトでも同様な結果が得られるかを確認するため、研究者らはアムステルダム眼角膜バンクから正常なヒトの網膜組織を入手し、上記同様の遺伝子導入を行った。用いたヒト網膜細胞は実験の時点ですでに光感受性を失っていたが、マウスの場合と同様に導入遺伝子の発現と、光に対する反応性を示すことが明らかになった。

網膜色素変性症の遺伝子治療は、特定の変異遺伝子に対応する正常遺伝子の導入の報告があるが、本報告によれば、原因となる変異遺伝子とは無関係に、錐体細胞が残存していれば有効という可能性がある。前述の通り網膜色素変性症は多様な遺伝子変異によるもので、個人差も大きいことから、この手法を全ての患者に応用することは難しい。研究者らは、すでに錐体細胞の残存などの網膜の状態などを基にして、このような治療法に反応する可能性がより高い患者を絞り込んでいる。

視覚はQOLに大きく影響するものであるだけに、網膜色素変性症の治療法は遺伝子治療のほかにも網膜移植、人工網膜、さらにはES細胞やiPS細胞の利用も含め精力的に研究されている。本研究成果も一日も早い臨床応用が期待される。

参考

Busskamp, V. et al. "Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa." Science 2010 Jul 23 : 329 (5990) : pp,413-417