



東北大学



平成 23 年 3 月 11 日

東北大学大学院医学系研究科

ヒートショックタンパク質 (HSP) 誘導による網膜剥離の 治療に向けて

ゲラニルゲラニルアセトン (GGA) の持つ神経保護作用

東北大学大学院医学系研究科視覚先端医療学寄附講座の中澤徹准教授らのグループは、米国ハーバード大学眼耳鼻咽喉科ジョン・ミラー博士らと共同で、薬剤ゲラニルゲラニルアセトン (GGA^{*1}) の経口投与によって、網膜にヒートショックタンパク質 (HSP) を誘導することで、網膜剥離によって起こる視細胞死を強力に抑制することを示しました。

眼の網膜はカメラにおけるフィルムに相当し、光を感知する視細胞は、光を受容し視覚情報を脳に伝える重要な細胞です。失明するような重症の目の病気では、この視細胞が細胞死を起こすことが直接的な視力低下の原因となっていることが知られています。研究グループはこれまでに、網膜剥離のマウスモデルでは、視細胞死が TNF α ^{*2} を介して起こることなどを示し、細胞死を抑制するような神経保護薬剤の探索を続けておりました。HSP は変性したタンパク質を修復する機能があることから、網膜剥離による視細胞死を抑制するという仮説を立て検証しました。結果、GGA をマウスに経口投与することにより、HSP が誘導され、網膜剥離によって起こる細胞死が抑制されることを示すことができました。

本研究成果は、米国の科学誌 *American Journal of Physiology* に掲載されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 (若手研究 A、挑戦的萌芽研究)、公益財団法人武田科学振興財団の支援を受け、エーザイ株式会社よりゲラニルゲラニルアセトン (GGA) の供与を受けて行われました。

【研究内容詳細】

研究は、マウスに網膜剥離障害を誘導し、その後に引き起こされる視細胞死の程度を評価することで行われました。経口投与した GGA により、眼球内でヒートショックタンパク質 70 (HSP70) が誘導されました。そこで、網膜剥離を起こしたマウスに GGA を経口投与すると、明らかに視細胞死が減少しました。ケルセチン^{*3} は HSP70 の誘導を抑制する薬剤で、GGA とケルセチンを同時に投与すると、GGA の持つ神経保護作用が消失しました。このため GGA の神経保護作用は HSP70 を誘導することにより神経保護作用を発揮することが証明されました。HSP70 の神経保護作用機序として、細胞の生存維持に重要な AKT の活性化 (リン酸化)、及び、細胞死を誘導するカスパーゼの働きを抑制することが作用機序として明らかになりました。

これらの結果から、GGA で HSP を誘導することが、網膜剥離によって起こる視細胞死を抑制することが可能であることが証明されました。

【用語解説】

* 1 ゲラニルゲラニルアセトン (GGA) :

胃炎・胃潰瘍治療剤として既にヒトに使用されている薬剤。胃粘膜にヒートショックタンパク質の誘導効果

を持ち、胃粘膜を保護する。

* 2 腫瘍壊死因子 (TNF: Tumor Necrosis Factor) :

腫瘍細胞を壊死させる作用のある物質として発見されたサイトカイン。TNFには、主として活性化マクロファージ(単球)により産生されるTNF α (157個のアミノ酸からなる)と、活性化Tリンパ球により産生されるTNF β (171個のアミノ酸からなる)などがある。TNF α は、単球、マクロファージのみならず、血管内皮細胞、脂肪細胞、ミクログリア、アストロサイトからも産生される。

* 3 ケルセチン:

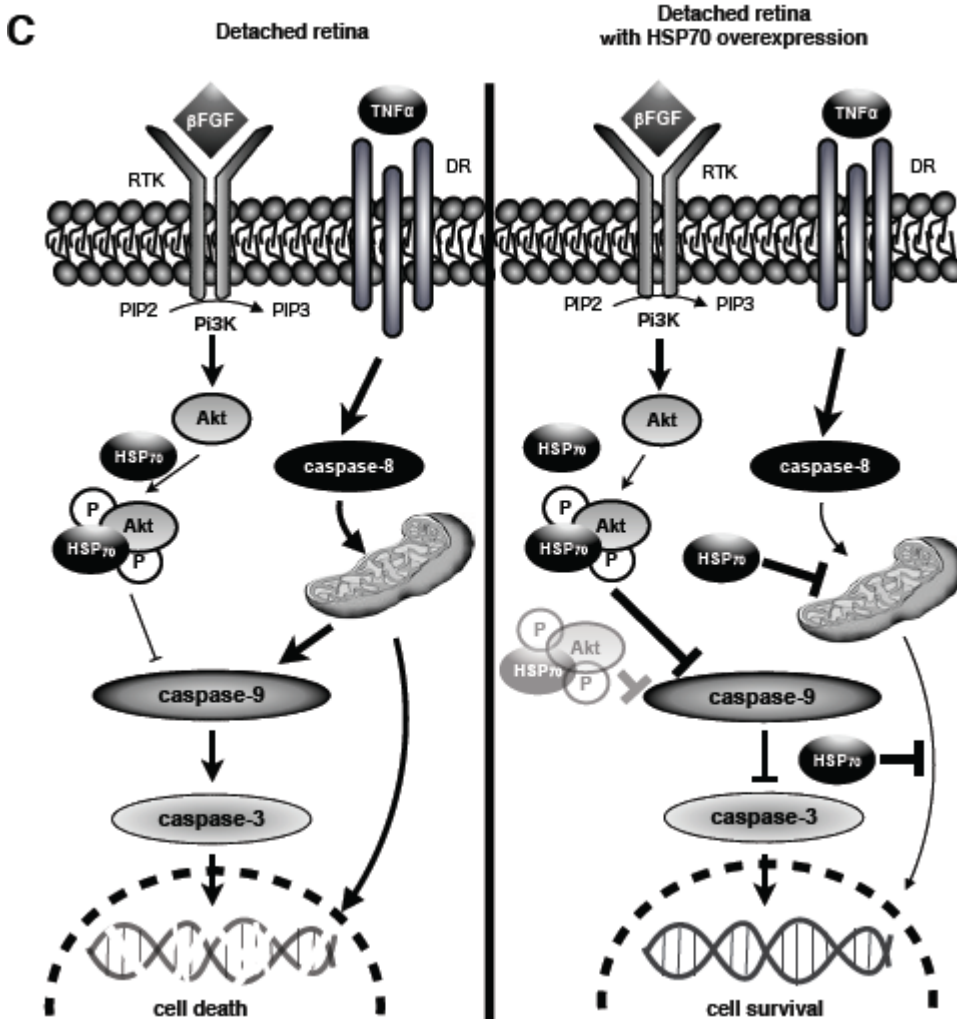
フラボノイドで、フラボノールに分類されるポリフェノール化合物の一種。他の物質と共にビタミンPの一部をなす。柑橘類やリンゴ、緑茶やタマネギに含まれていて、ビタミンCの吸収を助ける役割がある。脂肪吸収を抑制したり、強い抗酸化作用、抗ガン作用も持っている。

【論文題目】

Heat Shock Protein 70 is critical for the photoreceptor stress response after retinal detachment via modulating anti-apoptotic Akt kinase

(邦訳: 「ヒートショックタンパク質70は抗アポトーシスAktキナーゼを調節することを介した網膜剥離後の感光ストレス応答に不可欠である」 掲載誌名: American Journal of Physiology)

【参考図】



網膜剥離を生じている細胞死と HSP70 を誘導させたときの経路の比較

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科視覚先端医療学寄附講座

准教授 中澤 徹 (なかざわ とおる)

Eメール: ntoru@oph.med.tohoku.ac.jp

鬼怒川 次郎 (きぬがわ じろう)

Eメール: jirokinu@oph.med.tohoku.ac.jp

電話番号: 022-717-7294

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号: 022-717-7908

ファックス: 022-717-8187

Eメール: f-nagami@med.tohoku.ac.jp