PRESS RELEASE (2017/1/25)

北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY
北海道大学総務企画部広報課
〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目
TEL 011-706-2610　FAX 011-706-2092
E-mail: kouhou@jimu.hokudai.ac.jp
URL: http://www.hokudai.ac.jp

炎症性網脈絡膜疾患に対する新規治療薬開発に成功

－日本独自の RNA 干渉法を用いた分子標的核酸医薬－

研究成果のポイント

・(プロ)レニン受容体[注1)]がぶどう膜炎の炎症病態を制御する重要な分子であることを突き止めた。
・(プロ)レニン受容体を標的にした RNA 干渉法を用いた核酸医薬を開発。
・本核酸医薬をぶどう膜炎や糖尿病網膜症の炎症性網脈絡膜疾患モデルマウスで治療効果を確認。

研究成果の概要

神田敦宏特任講師，石田　晋教授らの研究チームはこれまでに，(プロ)レニン受容体が失明に至る糖尿病網膜症などの網膜脈絡疾患における炎症や血管新生などの病態を制御する重要な鍵分子であることを明らかにし，(プロ)レニン受容体をターゲットとした新規薬物治療の研究を多角的に進めています。本研究では，まず難治性眼疾患として知られるぶどう膜炎における眼炎症においても，(プロ)レニン受容体が病態形成に関与していることをヒト組織において初めて明らかにしました。

さらに，日本独自の核酸医薬に関する新規基盤技術を用いて，(プロ)レニン受容体を標的とした核酸医薬を株式会社ボナックと共同開発し，糖尿病やぶどう膜炎の疾患モデルマウスに投与して治療効果を確認しました。

本研究成果は，今後の炎症性網脈絡膜疾患（糖尿病網膜症，ぶどう膜炎，加齢黄斑変性など）に対する新薬候補となり，大きく社会に貢献することが期待されます。

論文発表の概要

研究論文名：A novel single-strand RNAi therapeutic agent targeting (pro)renin receptor suppresses ocular inflammation（(プロ)レニン受容体特異的新規一本鎖 RNA 干渉による眼炎症病態の抑制）
著者：神田敦宏[1]，石塚タンエルダル[1]，柴田篤志[2]，松本貴博[2]，豊福秀一[2]，野田航介[1]，南場研一[1]，石田　晋[1]　(1. 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野，　2. 株式会社ボナック)
公表雑誌：Molecular Therapy — Nucleic Acids（米国 遺伝子細胞治療学会誌）
公表日：米国東部時間　2017 年 1 月 12 日（木）　　（オンライン公開）

研究成果の概要

（背景）

近年，超高齢社会を迎えた我が国では，眼をはじめとする感覚器や循環器臓器の健康を維持することは，Quality of Life の向上に直結する重要課題となっています。ぶどう膜炎は，先進国においては 40 歳以上の中途失明の原因の約 10%を占める疾患ですが，その詳細な病態形成の機序などに関しては多くが不明です。従来の治療に抵抗する難治性ぶどう膜炎を以前よりは効果的に制御できるようになりましたが，それでも炎症が再燃する例は多く，新たな治療法などの開発が求められています。

神田敦宏特任講師，石田　晋教授らの研究チームはこれまでに，糖尿病網膜症などの患者さんから採取した臨床検体を用いて調べた結果から，レニン・アンジオテンシン系（RAS）[注2)] の上流で働いている（プロ）レニン受容体が，プロレニンとの結合により，組織 RAS 及び（プロ）レニン受容体の細胞内伝達シグナル（ERK1/2 など）の両方を活性化[受容体結合プロレニン系（RAPS）]し，炎症・血管新生を引き起こして糖尿病網膜症の疾患病態に関与する重要な分子であることを示しました。そこで本研究では，ヒトぶどう膜炎患者手術サンプルを用いて（プロ）レニン受容体の眼炎症への関与を検討しました。

さらに，本研究チームは（プロ）レニン受容体をターゲットにした創薬研究で，株式会社ボナックが保有する RNA 干渉[注3)] のメカニズムを応用した日本独自の核酸医薬に関する新規基盤技術を用いた新規阻害薬の開発を行いました。RNA 干渉医薬は，この生体機構を利用し人工的に二本鎖 RNA を導入することで，任意の遺伝子の発現を抑制し，病気の原因となるタンパク質の産生を妨げることで様々な疾患を治療しようとする手法です。核酸医薬は，従来の低分子医薬品や抗体医薬などとは全く異なる作用機序を有することから，これまで治療が困難とされていた疾患（がん，遺伝性疾患，その他インフルエンザやウイルス感染症など）への適用が期待されています。

（研究手法）

北海道大学病院眼科を受診したぶどう膜炎患者より採取した硝子体において，（プロ）レニン受容体と病態関連分子のタンパク質濃度を ELISA 法（酵素結合免疫吸着法）により測定・解析を行い，（プロ）レニン受容体の病態への関連を検討しました。（※対照群には黄斑円孔及び網膜前膜患者の検体を使用）

また，ヒト及びマウス（プロ）レニン受容体遺伝子の共通配列を標的にした核酸医薬をコンピューター上でデザインし，その効果を培養細胞レベルで検討しました。そして，最も遺伝子発現抑制効果の高い核酸医薬[(P)RR-PshRNA]を正常マウスに投与し，その安全性を確認しました。その後，網脈絡膜疾患動物モデルマウスに(P)RR-PshRNA を投与し，炎症性サイトカインなどの遺伝子発現解析や免疫組織染色などを行い，病態抑制効果を検討しました。

（研究成果）

ぶどう膜炎における炎症では，腫瘍壊死因子-αや単球走化活性因子-1（MCP-1）などが病態分子であることが知られています。ぶどう膜炎患者の硝子体における可溶型（プロ）レニン受容体の発現量は，対照群に比べ有意に増加していました。また，可溶型（プロ）レニン受容体の発現量は，硝子体中の MCP-1 発現量と正の相関が認められました。さらに，硝子体中の活性型プロレニン量が MCP-1 発現量と相関していたことから，（プロ）レニン受容体はぶどう膜炎における炎症，つまり疾患の進行に関与する重要な分子であることが示唆されました。

(P)RR-PshRNA は，代表的な二本鎖 siRNA と同等の遺伝子発現抑制効果を示しましたが，生物学的安定性の向上が認められました。さらに，正常マウスに(P)RR-PshRNA を硝子体投与しましたが，組織学的・電気生理学的な変化は認められませんでした。また，複数の網脈絡膜疾患動物モデルマウスに投与したところ，網膜において惹起された炎症関連分子（MCP-1 やインターロイキン-6 など）の遺伝子発現の抑制が認められました。

（今後への期待）

今回，研究チームは新規（プロ）レニン受容体阻害剤として(P)RR-PshRNA を開発することに成功しました。そして，疾患モデル動物において(P)RR-PshRNA により有害事象なく眼病態の抑制効果が認められました。今後，糖尿病網膜症などに対する新たな分子標的療法になることが示唆されます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科眼科学分野　特任講師　神田　敦宏（かんだ　あつひろ）
教授　石田　晋（いしだ すすむ）
TEL: 011-706-5944　FAX: 011-706-5948　E-mail: kanda@med.hokudai.ac.jp（神田）
ishidasu@med.hokudai.ac.jp（石田）
ホームページ： http://eye.med.hokudai.ac.jp

【用語解説】

注１）（プロ）レニン受容体：全身の臓器に分布していて，プロレニンと結合することで，受容体自身の活性化と組織レニン・アンジオテンシン系を亢進させる働きがある。

注２）レニン・アンジオテンシン系（RAS）：循環血中では血圧・水分調節を，臓器局所では細胞増殖・炎症を制御するシステムの一つで，複数のタンパク質により構成されている。

注３）RNA 干渉：特殊な RNA（二本鎖短鎖 RNA）を介した，mRNA（タンパク質合成で重要な役割を果たす遺伝子）の発現を抑制する現象で，広く生命体に備わる生体反応機構として，2006 年度のノーベル生理学医学賞の受賞テーマとなった。