

Banyu Foundation Research Grant 2013—女性研究者支援—

研究成果報告書(公表用) <概要>

所 属	京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター
氏 名	池田 華子
研究テーマ	生体ナノ材料を用いたクラミジア・ニューモニーに対する新規治療法の開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

加齢黄斑変性は、我が国の成人失明の第4位であり、高齢化により増加している。近年抗 VEGF 抗体薬により、脈絡膜新生血管に対する治療は可能となったが、一旦新生血管が生じると視力低下は免れないことから、視機能が悪化する前の治療法開発が切望されている。加齢黄斑変性の前駆病変は、ドルーゼンとよばれる網膜色素上皮下の脂質を中心とする沈着物であることが知られている。また近年、クラミジア・ニューモニーと加齢黄斑変性の関連性が示唆されるようになったが、その真偽に関しては議論がある。現状では、ドルーゼンそのものに対する確立された治療はなく、またはドルーゼンそのもの、または産出のもととなる視細胞・網膜色素上皮細胞に高濃度で薬剤を到達させる方法も確立されていない。

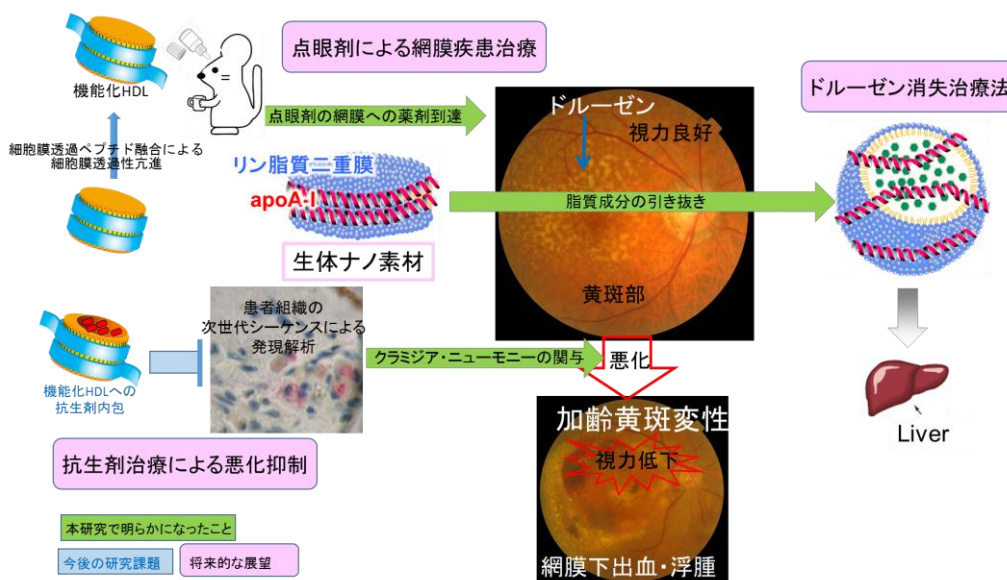
申請者のグループでは、リポタンパク質変異体、細胞膜透過ペプチド融合 High-Density Lipoprotein (cpHDL、機能化 HDL) に着目して、新たなドラッグデリバリーシステムの開発に取り組んできた。本研究では、クラミジア・ニューモニーと加齢黄斑変性の関連を明らかにし、cpHDL の点眼による網膜への高濃度薬剤到達を試み、さらに網膜の中でも reverse cholesterol transport pathway をもつ視細胞・網膜色素細胞およびドルーゼンへの薬剤到達法の確立をめざし、機能化 HDL に抗生剤を内包させて網膜下組織のクラミジア・ニューモニーを治療することが加齢黄斑変性の新たな治療となりうるか検討することにした。

その結果、ヒト加齢黄斑変性患者から摘出した脈絡膜新生血管組織から、全6例で、ヒトのみならず、クラミジア・ニューモニーの RNA 配列が検出された。つまり、新生血管期に、クラミジア・ニューモニーに対する治療に選択肢の一つである可能性を示唆している。

機能化 HDL による後眼部ドラッグデリバリーを可視化するため、蛍光色素クマリン6を機能化 HDL に内包させた。この HDL を点眼すると、30 分後には網膜各層に蛍光色素が到達することが明らかになった。細胞膜透過ペプチドを融合させていない HDL と比較すると、より多くの蛍光色素が網膜に分布していた。さらに、機能化 HDL は、角膜上皮細胞に対して毒性を示さず、点眼による後眼部への薬剤のドラッグデリバリーに使用できる可能性が示唆された。クラミジ

ア・ニューモニーの治療を視野に入れ、3種類の抗生剤の機能化 HDL への内包を試みたが、いずれも安定した内包は得られなかった。これら抗生剤の疎水性を高める工夫を行う予定である。

脂質老廃物の蓄積であり、加齢黄斑変性の前駆病変であるドル



ーゼンを、HDLの脂質引き抜き能を用いて治療できないか、との着想のもと、まずは機能化HDLによる脂質の引き抜き実験を行い、ばらつきの少ないデータを得られたため、今後本格的な検討を進める予定である。

Banyu Foundation Research Grant 2013—女性研究者支援—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所 属	京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター
氏 名	池田 華子

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Suda K, Hangai M, Akagi T, Noma H, Kimura Y, Hasegawa T, Yamada H, Yoshikawa M, Nakanishi H, <u>Ikeda HO</u> , Yoshimura N. Comparison of Longitudinal Changes in Functional and Structural Measures for Evaluating Progression of Glaucomatous Optic Neuropathy. Investigative ophthalmology & visual science. 2015;56(9):5477-84.(査読有)
2	Nakanishi H, Akagi T, Hangai M, Kimura Y, Suda K, Kumagai KK, Morooka S, <u>Ikeda HO</u> , Yoshimura N. Sensitivity and specificity for detecting early glaucoma in eyes with high myopia from normative database of macular ganglion cell complex thickness obtained from normal non-myopic or highly myopic Asian eyes. Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2015;253(7):1143-52.(査読有)
3	Kimura Y, Akagi T, Miyake M, Yamashiro K, Yoshikawa M, Yamada H, Hasegawa T, Suda K, Nakanishi H, <u>Ohashi-Ikeda H</u> , Gotoh N, Hangai M, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Yoshimura N. Association between the CDKN2B-AS1 Gene and Primary Open Angle Glaucoma with High Myopia in Japanese Patients. Ophthalmic genetics. 2015;2:1-3.(査読有)
4	Yoshikawa M, Akagi T, Hangai M, <u>Ohashi-Ikeda H</u> , Takayama K, Morooka S, Kimura Y, Nakano N, Yoshimura N. Alterations in the neural and connective tissue components of glaucomatous cupping after glaucoma surgery using swept-source optical coherence tomography. Investigative ophthalmology & visual science. 2014;55(1):477-84.(査読有)
5	Yamada H, Hangai M, Nakano N, Takayama K, Kimura Y, Miyake M, Akagi T, <u>Ikeda HO</u> , Noma H, Yoshimura N. Asymmetry analysis of macular inner retinal layers for glaucoma diagnosis. American journal of ophthalmology. 2014;158(6):1318-29.(査読有)
6	Kimura Y, Akagi T, Hangai M, Takayama K, Hasegawa T, Suda K, Yoshikawa, M, Yamada H, Nakanishi H, Unoki N, <u>Ikeda, HO</u> , Yoshimura N. Lamina cribrosa defects and optic disc morphology in primary open angle glaucoma with high myopia. PloS one. 2014;9(12).(査読有)
7	<u>Ikeda HO</u> , Sasaoka N, Koike M, Nakano N, Muraoka Y, Toda Y, Fuchigami T, Shudo T, Iwata A, Hori S, Yoshimura N, Kakizuka A. Novel VCP modulators mitigate major pathologies of rd10, a mouse model of retinitis pigmentosa. Sci Rep. 2014;4:5970.(査読有)
8	Hangai M, <u>Ikeda HO</u> , Akagi T, Yoshimura N. Paracentral scotoma in glaucoma detected by 10-2 but not by 24-2 perimetry. Japanese journal of ophthalmology. 2014;58(2):188-96.(査読有)

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015.4.17	日本眼科学会総会, 畑匡侑、 <u>池田華子</u> 、後藤謙元、飯田悠人、吉川宗光、長谷川智子、村岡勇貴、吉村長：CYP4V2 遺伝子ノックアウト培養細胞の表現型解析」
2	2015.4.17	日本眼科学会総会、飯田悠人・ <u>池田華子</u> ・吉川宗光・畑匡侑・長谷川智子・村岡勇貴・垣塚彰・吉村長久：VCP modulator の CCR2 欠損マウスにおけるドルーゼン抑制の機序。
3	2015.5.4	ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) meeting, Yuki Muraoka, <u>Hanako O Ikeda</u> , Yuto Iida, Masayuki Hata, Tomoko Hasegawa, Munemitus Yoshikawa, Akira Kakizuka, Nagahisa Yoshimura: Suppression of Drusen-like Deposits by a Novel VCP modulator in CCR2 Deficient mice.
4	2015.9.11	26回 日本緑内障学会, 長谷川智子、 <u>池田華子</u> 、村岡勇貴、垣塚彰、吉村長久: 正常眼圧緑内障モデルマウスにおける分岐鎖アミノ酸の神経節細胞保護効果の検討。
5	2015.9.11	26回 日本緑内障学会, <u>池田華子</u> 、浅井勇樹、森 哲、板谷正紀、庄司隆範、吉村長久：レーザー高眼圧サルモデルにおける 光干渉断層計を用いた長期経過観察。
6	2015.9.26	第 19 回 J R P S 研究助成授与式, <u>池田華子</u> ：網膜色素変性に対する新しい神経保護の開発。
7	2015.5.30	医療講演会, 池田華子：網膜色素変性に対する新規神経保護治療。
8	2014. 4.2-6.	World Ophthalmology Congress (WOC), Tokyo, JAPAN, Tomoko Hasegawa, <u>Hanako O. Ikeda</u> , Yuki Muraoka, Akira Kakizuka, Nagahisa Yoshimura: Neuroprotective effect of a valosin-containing-protein ATPase inhibitor on late-stage retinal degeneration in a mouse model.
9	2014. 5.4-8.	ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) meeting, Masayuki Hata, <u>Hanako O. Ikeda</u> , Tomoko Hasegawa, Noriko Nakano, Yuki Muraoka, Akira Kakizuka, Nagahisa Yoshimura: Neuroprotective effects of a VCP modulator on rat models of ischemia and reperfusion-induced retinal degeneration.
10	2014. 11. 28-30.	第 53 回日本網膜硝子体学会総会, 畑匡侑、 <u>池田華子</u> 、飯田悠人、吉川宗光、長谷川智子、村岡勇貴、垣塚彰、吉村長久：網膜虚血再灌流ラットモデルにおける valosin-containing protein modifier の神経保護効果の検討。
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		

