

で少なくとも 4 週以上安定であった。得られた脂質ナノ粒子と *in situ* ゲルを組み合わせることで、脂質ナノ粒子を少なくとも 4 週以上にわたりリリースさせることが可能であった。脂質ナノ粒子のリリース期間は、イオン感受性 *in situ* ゲルのほうが顕著に長かった。一方で、脂質ナノ粒子の表面の荷電はリリース速度に顕著な影響を及ぼさなかったが、表面の PEG 化により、リリース速度は顕著に増大した。

本システムでは、脂質ナノ粒子と *in situ* ゲルの特性により、脂質ナノ粒子の放出速度をコントロールできるため、脂質ナノ粒子中に内封された薬物物性に大きく影響を受けず、薬物を長期間放出できるシステムの構築が可能かもしれない。

田坂 文孝¹⁾, Julia Lehtinen²⁾, Astrid Subrizi²⁾,
Mecki schmitt²⁾, Arto Urtti²⁾

¹⁾参天製薬株式会社研究開発本部製剤技術統括部,

²⁾Centre for Drug Research, Faculty of Pharmacy,
University of Helsinki)

家族性緑内障患者由来 iPS 細胞のオプチニューリン凝集に対するチモロールの作用

オプチニューリン (Optineurin : OPTN) をコードする OPTN 遺伝子は、正常眼圧緑内障 (normal tension glaucoma : NTG) の原因遺伝子として同定されている。OPTN 遺伝子の変異は NTG に見出されており、特に E50K 変異を持つ患者は重篤な症状を呈する。現在、本緑内障に対しては眼圧下降薬を用いた治療が行われているが、視野欠損の進行は抑制できていない。よって本緑内障に対しては、眼圧下降だけでなく OPTN-E50K 変異家族性緑内障特異的な病態を改善する作用の薬物の開発が望まれている。E50K-OPTN は細胞内で異常な凝集体を形成することが知られている¹⁾。したがって、この凝集体の改善は OPTN-E50K 変異家族性緑内障の新規治療標的となりうる。

本研究では既報²⁾の分化誘導法を改良し、健常人由来 induced pluripotent stem cells (WT-iPSCs) および OPTN-E50K 変異患者由来 iPSCs (E50K-iPSCs) から網膜神経節細胞 (retinal ganglion cell : RGC) への分化誘導を行い、比較検討を行った。その結果、E50K-iPSCs から分化誘導を行った RGC (E50K-iPSCs-RGC) では細胞数の減少、アストロサイトの活性化、アポトーシスの亢進、OPTN

の凝集を認めた。この *in vitro* 病態モデルを用いて、E50K-OPTN 凝集を改善する薬剤の探索を行い、チモロールが凝集体を改善することを見出した。

E50K-OPTN 凝集形成の機序の一つにオートファジー機構の障害がある³⁾。実際、分化誘導した E50K-iPSCs-RGC においてもオートファジー機構の障害を認めたことから、チモロールがオートファジー機構に与える影響について検討を行った。その結果、チモロールは LC3B-II/LC3B-I を増加させた一方で、p62 を増加させなかった。LC3B-II/LC3B-I の比はオートファゴソーム形成に伴い増加することと、p62 がオートファゴソームとリソソームの結合が障害された条件下で増加することを考えると、チモロールの E50K-OPTN 凝集改善作用は、オートファジー機構の促進に伴う凝集蛋白質の分解作用によるものであることが示唆された。したがって、OPTN-E50K 変異性緑内障にチモロールが有用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) Minegishi Y, Iejima D, Kobayashi H, Chi ZL, Kawase K, Yamamoto T, et al : Enhanced optineurin E50K-TBK1 interaction evokes protein insolubility and initiates familial primary open-angle glaucoma. Hum Mol Genet 22 : 3559-3567, 2013.
- 2) Tucker BA, Scheetz TE, Mullins RF, DeLuca AP, Hoffmann JM, Johnston RM, et al : Exome sequencing and analysis of induced pluripotent stem cells identify the cilia-related gene male germ cell-associated kinase (MAK) as a cause of retinitis pigmentosa. Proc Natl Acad Sci USA 108 : E569-576, 2011.
- 3) Bansal M, Swarup G, Balasubramanian D : Functional analysis of optineurin and some of its disease-associated mutants. IUBMB Life 67 : 120-128, 2015.

稲垣 賢¹⁾, 川瀬 和秀²⁾, 船戸 道徳³⁾,
大内 一輝¹⁾, 嶋澤 雅光¹⁾, 家島 大輔⁴⁾,
岩田 岳⁴⁾, 山本 哲也²⁾, 金子 英雄³⁾,
原 英彰¹⁾

¹⁾岐阜薬科大学薬効解析学, ²⁾岐阜大学医学部眼科学教室, ³⁾国立病院機構長良医療センター臨床研究部, ⁴⁾国立病院機構東京医療センター分子細胞生物学研究部)