

網膜の瘢痕再生転換因子探索に向けたトランスジェニックイモリの作製

島 健 瑛 (筑波大学 生物学類) 指導教員: 千葉 親文 (筑波大学 生命環境系)

視覚は、脊椎動物の重要なモダリティの一つである。多くの動物の生存は視覚に依存しており、ヒトもまた、外界から得る情報の約9割を視覚に頼っている。この視覚機能において、光の受容および初期情報処理という重要な役割を担っているのが網膜である。網膜は、眼球内に存在する中枢神経組織で、光受容細胞(視細胞)を含む神経性網膜(neural retina: NR)と、NRと脈絡膜血管層と間にありNRの生理機能を支持する網膜色素上皮(retinal pigment epithelium: RPE)からなる。

一般に、NRの損傷やRPEの変性は様々な網膜疾患および失明の原因である。ヒトでは、NRが損傷すると、RPE細胞が基底膜から脱離・遊走し、NRの損傷個所を覆う増殖膜(epi/sub-retinal membrane)、いわゆる「瘢痕」を形成する。増殖膜は、発達すると収縮し網膜剥離を進行させるため、失明の原因となる(増殖性硝子体網膜症)。この一連の過程で、RPE細胞は上皮の性質を失うとともに多能性を獲得し、増殖し、最終的に筋線維芽細胞に分化する。一方、高い再生能力で知られるイモリ(有尾両生類イモリ科の一群)は、眼球からNRをすべて失ってもRPEから完全な網膜を再生することができる。成体イモリのRPE細胞は、ヒトと同様に、NRの損傷に伴って上皮の性質を失うとともに多能性を獲得する(この細胞をRPESCと呼ぶ)が、ヒトとは異なり、RPESCは2集団に分離し、それぞれ基底膜に沿って内外2層の前駆細胞層を形成し、これらは最終的にNRとRPE自身をそれぞれ再生する。

最近、私が所属する研究室では、成体イモリのRPESCに新規に発現する転写因子Pax6の発現をノックダウンすると、RPE細胞は網膜を再生できなくなり、代わりに筋線維芽細胞に分化し、増殖膜様の構造体を形成することを明らかにした[1]。このことは、Pax6がRPESCの運命を増殖膜(瘢痕)形成から網膜再生に切り換える重要な役割を担っていることを示している。また、イモリの卓越した網膜再生能力が、増殖性硝子体網膜症のような外傷性網膜疾患と共通のメカニズムを土台として進化した、とする新たな仮説に導く。もし、RPESCにおけるPax6の役割が明らかになれば、イモリの網膜再生能力の進化過程が理解できるだけでなく、ヒトの増殖性網膜疾患を治療し網膜再生に転換させる研究に繋がるかもしれない。

そこで本研究では、成体イモリRPESCにおけるPax6の機能を解析するためのトランスジェニックイモリの作製・量産に取り組んだ。詳しい方法と結果は、発表会の場で報告する。

[参考文献]

[1] Casco-Robles, M.M. et al. (2016) Turning the fate of reprogramming cells from retinal disorder to regeneration by Pax6 in newts. *Scientific Reports* 6:33761.