

222 分岐鎖アミノ酸による網膜色素変性の新規治療薬の開発	長谷川 智子
-------------------------------	--------

**【目的】**網膜色素変性は、未だ有効な治療法が確立されていない難病であり、中途失明の主要な原因疾患である。著者らは、現在までに、細胞内のエネルギー（ATP）不足が神経細胞の細胞死を引き起こすとの仮説に基づき検討を行い、細胞内エネルギー源としての分岐鎖アミノ酸に着目し、分岐鎖アミノ酸が小胞体ストレスや電子伝達系阻害ストレス下の培養細胞で、細胞内 ATP 濃度低下を抑制し、細胞死を抑制することを明らかにした。さらに、網膜変性モデルマウスである rd10 や rd12 に対して、分岐鎖アミノ酸が視細胞の変性脱落を抑制し、網膜機能の低下を抑制することを明らかにした。また、著者らは、網膜色素変性患者に対する分岐鎖アミノ酸の視機能低下抑制効果を検討するため、2019 年より医師主導治験を実施した（jRCT2051180072、結果は解析中）。本研究の目的は、分岐鎖アミノ酸による神経細胞保護効果の詳細なメカニズムを解明し、また、網膜色素変性の進行および進行抑制効果を鋭敏にとらえることができるバイオマーカーを開発することで、分岐鎖アミノ酸による網膜色素変性の新規進行抑制治療薬を開発することである。

**【方法】**アミノ酸飢餓下の HeLa 細胞にロニダミン、heptelidic acid、シコニンによる解糖系の阻害、UK5099 によるクエン酸回路阻害を加え、分岐鎖アミノ酸を添加して細胞内 ATP レベルを測定した。また、アミノ酸飢餓下の HeLa 細胞およびマウス視細胞由来細胞株である 661W 細胞に、蛍光標識された 2-デオキシ-D-グルコース（2-DG）をとりこませ、蛍光量を測定することで、細胞内へのグルコースの取り込みを定量評価した。さらに、Enhanced green fluorescent protein（EGFP）標識したグルコーストランスポーター1 およびグルコーストランスポーター3 を HeLa 細胞および 661W 細胞に強制発現させ、蛍光顕微鏡を用いてグルコーストランスポーターの動態を観察し、分岐鎖アミノ酸によるグルコーストランスポーターのトランスロケーションへの影響を経時的に評価した。また、網膜色素変性の進行を鋭敏にとらえることができるバイオマーカーの開発のため、網膜色素変性患者の視力、視野、光干渉断層計検査の各項目での進行検出感度を比較検討した。

**【結果】**アミノ酸飢餓下の HeLa 細胞において、ロニダミン、heptelidic acid、シコニンによる解糖系の阻害、および UK5099 の添加によるクエン酸回路の阻害により、細胞内 ATP レベルは有意に低下したが、低下した細胞内 ATP レベルは、分岐鎖アミノ酸添加により回復した。また、分岐鎖アミノ酸投与によって、HeLa 細胞において細胞内へのグルコースの取り込みが有意に増強した。さらに、分岐鎖アミノ酸投与により、HeLa 細胞および 661W 細胞において、グルコーストランスポーターの細胞膜へのトランスロケーションが増強された。網膜色素変性症例での進行検出率は Ellipsoid zone 可視範囲長で最も高かった。また、標準化後の進行速度は、Ellipsoid zone 可視範囲長で最も速く、検査間変動（最小絶対値）は Ellipsoid zone 可視範囲長で最も小さかった。

分岐鎖アミノ酸による細胞内 ATP 減少の抑制と細胞死抑制

