

【目的】 中枢神経組織の一部である網膜は大別して 5 種類の神経細胞と 1 種類のグリア細胞から構成されるが、すべては共通の未分化網膜前駆細胞から細胞周期を出て分化成熟し、正確な神経回路を形成することによってはじめて光情報を適切に処理・統合することができる。光を受容する視細胞が障害される黄斑変性症や網膜色素変性症、神経節細胞が減少して視野障害を生じる緑内障などの網膜疾患は重篤な視覚障害や失明につながる。主に遺伝子変異が原因となる視細胞の機能障害・細胞変性に対して、様々な遺伝子治療や細胞移植治療の開発が進んでいる。しかしながら、健全な網膜回路の仕組みは過去数十年の間にほぼ明らかにされているにもかかわらず、視細胞の変性によって残された網膜内層細胞およびその回路がどのように変化するか、またはどのように治療に反応するかはほとんどわかっていない。本研究では、変性網膜における病的異常活動はどのように細胞移植による回路の再構築に関与するかを明らかにすることを目的とした。多電極アレイ記録による機能評価手法の確立とともに、移植網膜の系統的な定量評価を行い、異常活動を抑制する拮抗薬の投与によりマウス網膜の光応答性を比較した。

【方法】 変性マウス網膜に幹細胞由来網膜オルガノイドを移植し、多電極アレイシステムを用いて網膜レベルにおいて光応答性の回復を評価した。さらに変性網膜の病的な異常活動を抑制するために、移植後マウスの飲料水にカリウムチャンネル拮抗薬を投与し、光応答性の回復を比較した。

【結果】 移植網膜に特化した多電極アレイ測定および解析手法を確立した上、適量のカリウムチャンネル拮抗薬フルピルチンの長期投与により、AIIアマクリン細胞由来宿主網膜の異常活動を軽減し、移植視細胞との間のシナプス再形成そして網膜の光応答性の回復を促進する可能性が示唆された。

多電極アレイにおける光反応および移植片トポロジー

