



研究者所属・職名： 理工学部・教授

ふりがな とみた ひろし

氏名： 富田 浩史

## 失われた視覚を回復するための高感度型光受容タンパク質の開発

生体機能および感覚に関する外科学およびその関連分野

主な採択課題：

- [基盤研究\(A\)「オプトジェネティクスと工学技術の融合による視覚野刺激型視覚再建デバイスの開発」\(2022-2025\)](#)
- [挑戦的研究\(開拓\)「新規チャネルロドプシンを用いた神経栄養因子の分泌制御による網膜変性保護」\(2021-2024\)](#)
- [AMED難治性疾患実用化研究事業「高感度型ComV1遺伝子を用いた視覚再生の遺伝子治療のGLP安全性試験」\(2024-2026\)](#)

分野：眼科学、光遺伝学

キーワード：網膜色素変性症、遺伝子治療、光受容タンパク質、AAVベクター、神経節細胞

### 課題

#### ●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

視覚は外界からの情報を得る器官として重要な役割を担っているが、現状では一旦失明に至ると視覚を回復する治療法はない。本邦で中途失明を来す疾患の第2位に位置する網膜色素変性症では、網膜の神経細胞のうち、最初に光を受容する「視細胞」が障害され、病態が進行すると失明に至る。しかし、眼から脳へ視覚情報を伝達する「神経節細胞」は、失明後もその機能が残存していることが知られている。このことから、神経節細胞に光受容タンパク質を作らせることで視覚を回復することを試みた。

#### ●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

微生物が持つ光受容タンパク質を神経節細胞に作らせることで失われた視覚を回復できることを示したが、ヒトが生来持つ光受容タンパク質に比べ、その光感度は遥かに乏しく、高感度化する必要があった。微生物の光受容タンパク質の立体構造をコンピューターでシミュレートし、光感度に関与すると思われるアミノ酸配列を予測した。予測したアミノ酸を他のアミノ酸に置換して複数の遺伝子を合成し、それぞれを培養細胞に導入してタンパク質を作らせ、パッチクランプ法で光感度を測定し、高感度型光受容タンパク質を創出した。

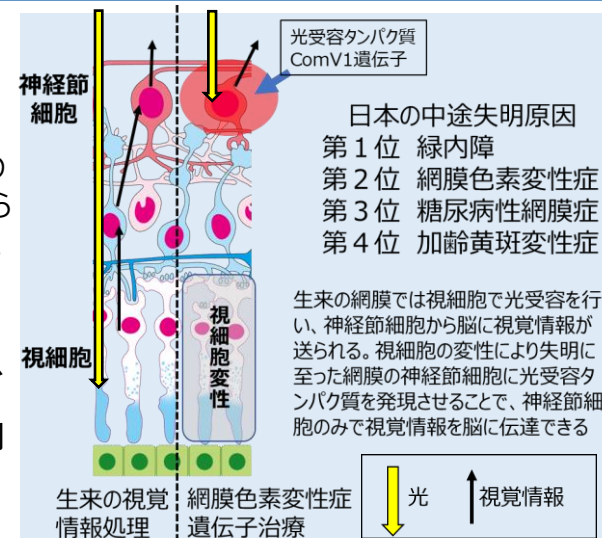


図1 遺伝子治療コンセプト



## 失われた視覚を回復するための高感度型光受容タンパク質の開発

生体機能および感覚に関する外科学およびその関連分野

### 研究成果

#### ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

コンピューターシミュレーションによる候補遺伝子の合成と培養細胞を用いた光感度測定により、光感度に優れた光受容タンパク質（ComV1）を開発することに成功した。ComV1遺伝子を、ウイルスを用いた遺伝子導入方法（アデノ随伴ウイルスベクター）を用いて遺伝的に失明を来すラットの網膜に導入することによって、失明ラットの視覚を回復させることができた。行動解析、電気生理学的評価により室内光環境下で機能的な視覚が得られることが判明した（図2：プレスリリース<https://www.se.iwate-u.ac.jp/info/press/2021/3623/>）。

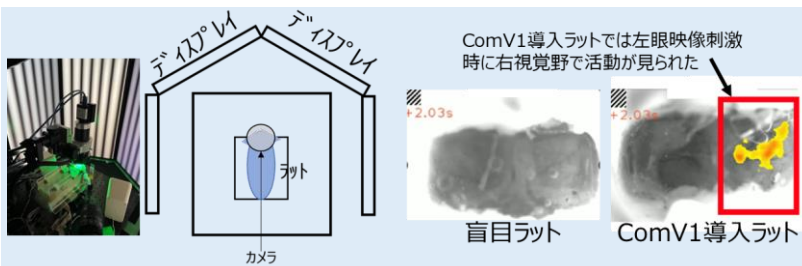


図3 視覚野イメージング法による視機能評価

また、視機能をより詳細に評価するために、簡便な視覚野イメージング手法を開発し（図3）、遺伝子導入後の視覚野の活動を記録することに成功した。また、この視覚野イメージング法を用いて、失明後に視覚野が音刺激に鋭敏になることを示し、失明後の脳の機能変化を可視化した（図3：プレスリリース

<https://www.iwate-u.ac.jp/cat-research/2024/11/006430.html>）

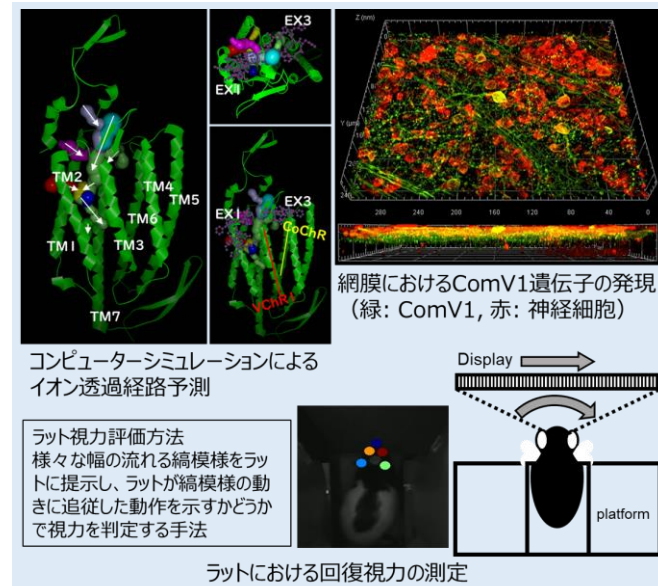


図2 ComV1遺伝子導入による視覚回復

### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

ComV1遺伝子を用いた遺伝子治療による視覚回復研究は、実用化に向けた安全性試験へと進んでおり、安全性が示されれば、失明者の視覚を回復する治療技術になると考えられる。また、ComV1遺伝子を開発した同様の手法を用いて、神経細胞の興奮を抑制する応答速度に優れたChimGt遺伝子や、照射する光波長によってイオンチャネルの開閉を制御できるswitCh遺伝子を開発した。これらの遺伝子は神経細胞の変性を抑制する効果が期待されており、病態の進行に合わせた治療技術につながる可能性がある。

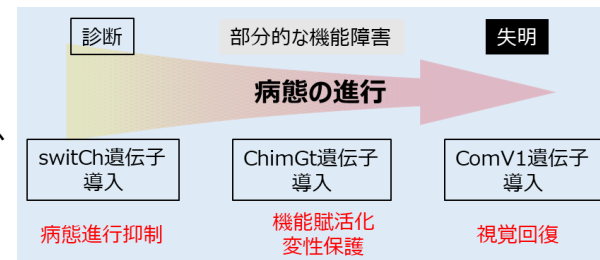


図4 病態の進行に応じた遺伝子治療技術