



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ
文部科学記者会、科学記者会 御中

令和3年8月31日
岡山大学

機能性色素 NK-4 の網膜視細胞の保護効果を発見！

◆発表のポイント

- ・岡山市の株式会社林原（NAGASE グループ）が製造する機能性色素 NK-4 は、生理機能を有するシアニン色素で、一般用医薬品（第3類医薬品）「錠剤ルミン®A」の有効成分クリプトシアニン O.A.コンプレックスの主成分として知られています。
- ・網膜色素変性のモデルラット(RCS ラット)でアポトーシスによる網膜視細胞死を抑制する神経保護作用が NK-4 にはあることを見出しました。
- ・メッセンジャーRNA（mRNA）の網羅的発現解析（RNA-Seq）⁽¹⁾の結果、NK-4 の視細胞保護作用には過酸化を抑制する金属イオンの代謝経路などが関与することが明らかになりました。

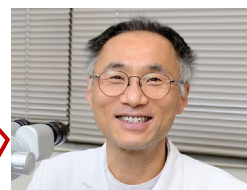
岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域（医）生体機能再生再建医学分野（眼科）の松尾俊彦教授、同大学院ヘルスシステム統合科学研究科の劉詩卉研究員、同学術研究院医歯薬学域（医）脳神経機構学分野の宮地まり助教および細谷修助教は、岡山市の株式会社林原が製造する NK-4 の視細胞保護作用を調べました。NK-4 を網膜色素変性のモデルラット(RCS ラット)の眼球の硝子体内に注射すると、本来なら死滅する網膜の視細胞が死なないことを見つけました。その分子機構を明らかにするため、NK-4 を眼球に注射した網膜組織と対照液を注射した網膜組織のメッセンジャーRNA（mRNA）の発現を網羅的に調べました。その結果、金属イオンの代謝経路などが視細胞死の抑制効果に関与していることが分かりました。

本研究成果は、2021年7月19日、スイスの薬学誌「*Pharmaceuticals*」に掲載されました。

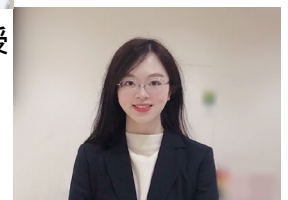
NK-4 は、一般用医薬品「錠剤ルミン®A」の有効成分クリプトシアニン O.A.コンプレックスの主成分で安全が確認されており、長年使用されてきました（1951年発売）。網膜色素変性など変性疾患には治療薬がなく、NK-4 は疾患の進行を遅らせて視力を維持する医薬品の候補になると期待されます。

◆研究者からのひとこと

劉詩卉さんが医学系の宮地まり先生、細谷修先生に組織染色やメッセンジャーRNAの網羅的発現解析などを教えてもらいながら完成した研究です。2018年～2020年の3年間、学術研究院自然科学学域の内田哲也准教授が代表を務めた「特別電源所在県科学技術振興事業補助金（岡山県）」の分担研究の成果です。岡山の地の利を活かして、多くの研究者の協力で網膜神経変性を遅らせる治療薬を実現していきたいと思います。



松尾俊彦 教授



劉詩卉 研究員



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

網膜色素変性は、視細胞が徐々に死滅してゆく遺伝性疾患です。視野が次第に狭くなり、最終的には視力が低下して失明に至ります。その治療方法は残念ながら現状ではありません。治療として期待されるのは、網膜神経細胞死を遅らせる医薬品ですが、現状ではこのような医薬品もありません。

<研究成果の内容>

網膜色素変性を遺伝的に発症するモデルラットである RCS ラットは生後 3 週ぐらいから視細胞が死んでいきます。そこで、生後 3 週目と 4 週目に RCS ラットの左眼の硝子体に NK-4 を注射し、右眼の硝子体には対照液を注射し、生後 5 週目に網膜組織を摘出して観察しました。その結果、対照液を注射した眼の網膜では多くの視細胞がアポトーシス死を来していましたが、NK-4 を注射した眼では視細胞はアポトーシスを生じていませんでした。

次に、NK-4 がどのような分子機序で視細胞のアポトーシスを抑制するのかを明らかにするためメッセンジャーRNA (mRNA) の網羅的発現解析を行いました。NK-4 を注射した眼球から摘出した網膜組織、対照液を注射した眼球から摘出した網膜組織それぞれから mRNA を抽出し、相補的 DNA (cDNA) を合成して、次世代シーケンサを使ってその cDNA の塩基配列を網羅的に決めました。そしてどのような遺伝子がどのくらいの数の mRNA を発現しているのかを調べました。

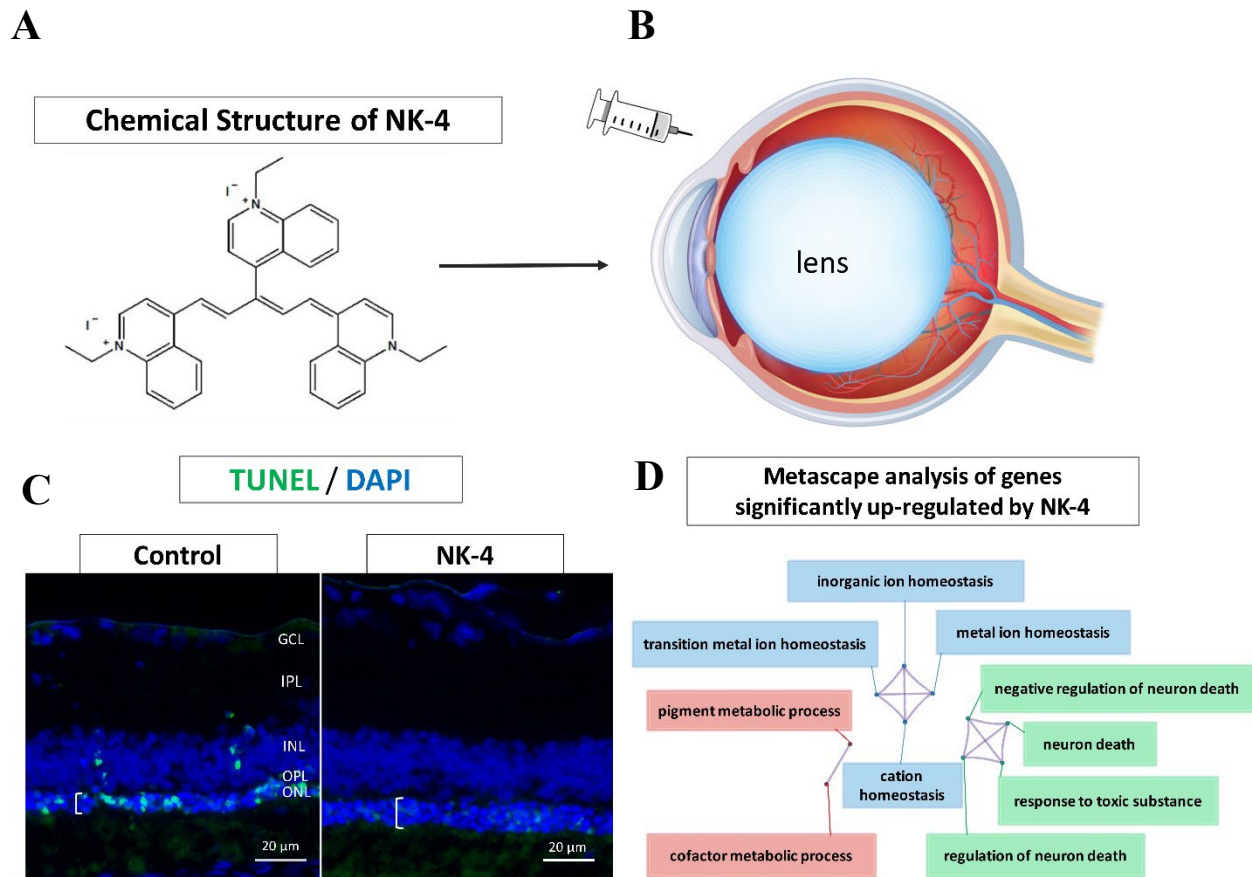
対照網膜組織と比べて NK-4 注射網膜組織では、5 つの遺伝子の発現が増えていることが分かり、その結果に基づいてどの代謝経路が動いている（活性化されている）かを明らかにしました。5 つの遺伝子の中には、金属イオンを吸着して酸化を抑えるメタロチオネイン (metallothionein) 遺伝子があり、金属イオンの代謝経路が活性化されて、組織の酸化を抑えることなど抗酸化作用が NK-4 の分子機序に関連することが分かりました。

<社会的な意義>

網膜色素変性などの進行性変性疾患では、進行をゆっくりさせて、現在ある視力や視野を少しでも長い間、維持するのが最良の治療です。現在残念ながらこのような薬物はありません。網膜色素変性などの疾患では神経細胞がアポトーシスで死滅していきます。そこで、網膜神経細胞死を抑制する薬物があれば長期間投与することによって変性疾患の進行を緩やかにできるのではないかと考えられます。長期間投与する必要があるので、安全性が高いことが重要です。NK-4 は「錠剤ルミン[®]A」の有効成分クリプトシアニン O.A.コンプレックスの主成分として知られています。また「錠剤ルミン[®]A」は一般用医薬品（経口製剤）として長年市販されています。



PRESS RELEASE



- A. NK-4 の化学構造
B. ラット眼球への NK-4 硝子体内注射
C. 対照 (control) ではアポトーシス死細胞 (緑) が多いが、NK-4 注入眼では死細胞がない
D. NK-4 投与で活性化される代謝経路

■論文情報

論文名 : The effect of cyanine dye NK-4 on photoreceptor degeneration in a rat model of early-stage retinitis pigmentosa.

掲載誌 : *Pharmaceuticals*

著者 : Shihui Liu, Toshihiko Matsuo, Mary Miyaji, Osamu Hosoya

DOI : <https://doi.org/10.3390/ph14070694>

<https://www.mdpi.com/1424-8247/14/7/694>

■研究資金

本研究は、岡山県の特別電源所在県科学技術振興事業の補助金を得て実施しました。



PRESS RELEASE

■用語説明

1. メッセンジャーRNA (mRNA) 網羅的発現解析 (RNA-Seq)

RNA シークエンシング (RNA-Seq) は組織試料から抽出した mRNA を逆転写して cDNA (相補的 DNA) にし、その塩基配列を次世代シーケンサ (NGS, next-generation sequencing) を使って決めます。どのような遺伝子がどのような量で発現しているかが分かります。ある条件下での mRNA の発現を対照と比べることによって、どのような代謝経路が活性化されているかが分かります。トランスクリプトーム解析とも呼びます。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院 ヘルスシステム統合科学学域
(岡山大学病院眼科)
教授 松尾俊彦



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。