

# P2Y6受容体の遺伝子改変を利用 した新しい緑内障モデル

山梨大学 医学域 臨床医学系 眼科学  
教授 柏木 賢治

令和2年12月3日

# 従来技術とその問題点

モデル	作成方法	利点	欠点
機械的眼圧上昇モデル	眼房水排出路の外科的閉鎖、流量制限	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 比較的安価に作成可能</li> <li>• 複数の選択肢</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 眼圧の安定性が不良(初期高眼圧)</li> <li>• 眼圧上昇の維持期間が短く安定した上昇が困難</li> <li>• 眼圧上昇量のコントロールが困難</li> <li>• 外科的処置による組織損傷が発生するためヒトで最も多い原発型緑内障とは病態が異なる可能性</li> </ul>
遺伝子改変モデル	房水排出路の異常を惹起する遺伝子改変	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 産生効率が比較的良好</li> <li>• 先天緑内障原因遺伝子を利用して いるためこの型の病態解明に適</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 眼圧上昇が高度</li> <li>• 隅角部の発育異常を伴うためヒトに最も多い原発緑内障とは異なる病態</li> </ul>

# 新技術の特徴・従来技術との比較

モデル	作成方法	利点	欠点
機械的眼圧上昇モデル	眼房水排出路の外科的閉鎖、流量制限	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 比較的安価に作成可能</li> <li>• 複数の選択肢</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 眼圧の安定性が不良(初期高眼圧)</li> <li>• 眼圧上昇の維持期間が短く安定した上昇が困難</li> <li>• 眼圧上昇量のコントロールが困難</li> <li>• 外科的処置による組織損傷が発生するためヒトで最も多い原発型緑内障とは病態が異なる可能性</li> </ul>
遺伝子改変モデル	房水排出路の異常を惹起する遺伝子改変	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 産生効率が比較的良好</li> <li>• 先天緑内障原因遺伝子を利用してこの型の病態解明に適</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 眼圧上昇が高度</li> <li>• 隅角部の発育異常を伴うためヒトに最も多い原発緑内障とは異なる病態</li> </ul>
本モデル	房水産生の増加による眼圧上昇	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 産生効率が<b>高い</b></li> <li>• 眼圧上昇が<b>中程度で安定</b>(ヒト緑内障に類似)</li> <li>• 組織学的に障害や異常が野生型と同等でヒト緑内障との<b>類似性が高い</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P2Y6受容体が関連しない機序での眼圧上昇の場合、結果の整合性に課題が出る可能性。</li> <li>• 網膜、視神経のフェノタイプの詳細な検討が完全ではない。</li> </ul>

# 想定される用途

- ・ ヒト緑内障に近い病態のため緑内障発症機序の解明
- ・ 本モデルに用いたP2Y6受容体を標的とした新しい緑内障治療法の開発
- ・ 眼房水排出路に損傷や異常がないモデルのため眼圧下降候補薬の有用性の検討新薬の有用性などの確認において他のモデルに比べ優位

# 実用化に向けた課題

- 本モデルにおける長期的な視神経障害や他の組織の変化に関するデータが不十分
- 本モデルによって緑内障治療薬の有用性や安全性の確認された薬剤が限定的
- P2Y6受容体のヒト緑内障に関する遺伝学的異常の関与データが不十分
- 眼圧下降薬(特に流出路障害に係る)の有用性の評価は短時間で可能であるが緑内障の本体である網膜神経節障害の抑制については比較的長い期間を要するため、短時間で評価できるモデル構築が必要

# 企業への期待

- 現時点で未解決の部分は残るものの、他のモデルに対する優位性が高い、以下の点を希望する
- 点眼下降薬もしくは他の眼圧下降治療法の①眼圧下降能への有用性安全性、②視神経障害抑制有用性の検討について積極的な共同研究へのご参加

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 正常眼圧緑内障モデル、及び評価対象薬剤の正常眼圧緑内障予防乃至治療効果の評価方法
- 出願番号 : 特願2018-115732
- 出願人 : 山梨大学
- 発明者 : 柏木 賢治、小泉 修一、篠崎 陽一

# お問い合わせ先

**山梨大学**

**研究推進・社会連携機構**

**社会連携・知財管理センター**

**TEL 055-220-8758**

**FAX 055-220-8757**

**e-mail renkei-as@yamanashi.ac.jp**