

Title	光遺伝学を応用した新しい視覚再生技術の確立
Sub Title	Establishment of novel therapeutic technology utilizing optogenetics
Author	栗原, 俊英(Kurihara, Toshihide)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2022
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>網膜色素変性や萎縮型加齢黄斑変性は、現在に至るまで予防法も治療法もなく早期の治療法の確立が望まれる。これらは網膜視細胞が変性消失する疾患である一方、他の網膜神経細胞は保たれているという共通した表現型を持っており、これを利用した視覚再生研究が国内外で行われている。その中で、オプトジェネティクス技術を応用し、変性網膜の残存神経細胞に光駆動能を付与することで、視覚再生効果が得られることが報告されており、近年注目を集めている。我々は、キメラロドプシンという、微生物型ロドプシンと動物型ロドプシンをハイブリッドさせた、光刺激によりGタンパク質を活性化するキメラロドプシンを持ちいることで、従来の技術を感度の面から克服し、新たに予防効果も有する技術として開発した。</p> <p>本研究ではHPLCを用いることで視サイクルにおけるビタミンA代謝産物である11-cis-retinalおよびall-trans-retinalの定量的な評価系を確立することに成功した。この実験系を用いて、キメラロドプシンの遺伝子導入により、光刺激によるall-trans-retinalへの異性化がどのように変化しうるか現在検証を行なっている。また、その下流のメカニズムとして小胞体ストレスの定量的評価も実施している。これら研究成果は網膜回路の機能や代謝を新たに解明するものであり、網膜変性疾患の視覚再生・予防効果確立に重要な進歩となる。</p> <p>There has been no preventive or therapeutic approaches for retinitis pigmentosa and dry type of age-related macular degeneration; thus, establishment of therapeutic technology is demanded to date. These diseases have a common phenotype such as remains of inner neurons in spite of the lost of photoreceptors in the retina. Therefore, vision restoration technologies utilizing this phenotype have been developed. Among them, optogenetic technology has been applied for the purpose of visual restoration and has attracted attention. We have established a novel technology utilizing chimera rhodopsin which is generated with a combination of microbial and animal opsins and obtained to an ability to G protein activation by light stimulation. This novel technology has shown higher sensitivity and preventive effect in the degenerating retina.</p> <p>In this study, we have succeeded to establish an examination system to quantify 11-cis-retinal and all-trans-retinal which are metabolites of vitamin A utilizing high performance liquid chromatography. With this system, we have been examining the change of retinal isomerization by light stimulation under the chimera rhodopsin gene transduction. Furthermore, we have been examining to quantify endoplasmic reticulum stress in order to reveal the down stream mechanism. These results will reveal novel neuronal circuit and metabolism in the retina and eventually will help to establish visual restoration and prevention against degenerative retinal diseases.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002-0047

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	1,500 千円
	氏名	栗原 俊英	氏名 (英語)	Toshihide Kurihara		
研究課題 (日本語)						
光遺伝学を応用した新しい視覚再生技術の確立						
研究課題 (英訳)						
Establishment of novel therapeutic technology utilizing optogenetics						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
栗原俊英 (Toshihide Kurihara)		慶應義塾大学医学部眼科学教室・専任講師				
堅田侑作 (Yusaku Katada)		慶應義塾大学医学部眼科学教室・特任助教				
1. 研究成果実績の概要						
<p>網膜色素変性や萎縮型加齢黄斑変性は、現在に至るまで予防法も治療法もなく早期の治療法の確立が望まれる。これらは網膜視細胞が変性消失する疾患である一方、他の網膜神経細胞は保たれているという共通した表現型を持っており、これを利用した視覚再生研究が国内外で行われている。その中で、オプトジェネティクス技術を応用し、変性網膜の残存神経細胞に光駆動能を付与することで、視覚再生効果が得られることが報告されており、近年注目を集めている。我々は、キメラロドプシンという、微生物型ロドプシンと動物型ロドプシンをハイブリッドさせた、光刺激により G タンパク質を活性化するキメラロドプシンを持ちいることで、従来の技術を感度の面から克服し、新たに予防効果も有する技術として開発した。</p> <p>本研究では HPLC を用いることで視サイクルにおけるビタミン A 代謝産物である 11-cis-retinal および all-trans-retinal の定量的な評価系を確立することに成功した。この実験系を用いて、キメラロドプシンの遺伝子導入により、光刺激による all-trans-retinal への異性化がどのように変化するか現在検証を行なっている。また、その下流のメカニズムとして小胞体ストレスの定量的評価も実施している。これら研究成果は網膜回路の機能や代謝を新たに解明するものであり、網膜変性疾患の視覚再生・予防効果確立に重要な進歩となる。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>There has been no preventive or therapeutic approaches for retinitis pigmentosa and dry type of age-related macular degeneration; thus, establishment of therapeutic technology is demanded to date. These diseases have a common phenotype such as remains of inner neurons in spite of the lost of photoreceptors in the retina. Therefore, vision restoration technologies utilizing this phenotype have been developed. Among them, optogenetic technology has been applied for the purpose of visual restoration and has attracted attention. We have established a novel technology utilizing chimera rhodopsin which is generated with a combination of microbial and animal opsins and obtained to an ability to G protein activation by light stimulation. This novel technology has shown higher sensitivity and preventive effect in the degenerating retina.</p> <p>In this study, we have succeeded to establish an examination system to quantify 11-cis-retinal and all-trans-retinal which are metabolites of vitamin A utilizing high performance liquid chromatography. With this system, we have been examining the change of retinal isomerization by light stimulation under the chimera rhodopsin gene transduction. Furthermore, we have been examining to quantify endoplasmic reticulum stress in order to reveal the down stream mechanism. These results will reveal novel neuronal circuit and metabolism in the retina and eventually will help to establish visual restoration and prevention against degenerative retinal diseases.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			