

2023年11月2日

各位

会社名 株式会社 坪田ラボ
代表者名 代表取締役社長 坪田 一男
(コード番号：4890 東証グロース市場)
問合せ先 執行役員管理本部長 清水 貴也
(TEL 03-6384-2866)

「小胞体ストレス誘発近視モデルマウスの確立」に関する論文発表について

このたび当社代表（CEO）、坪田一男（慶應義塾大学名誉教授）が慶應義塾大学医学部と実施する共同研究において、小胞体（ER）ストレスを介した近視発症のメカニズムを探ることを目的とした、新しい実験近視モデルを確立し、その結果及び考察が学術誌『Eye and Vision』に掲載されましたので、お知らせ致します。

タイトル：Establishment of a novel ER-stress induced myopia model in mice

著者名：康龍丹、池田真一、楊雅靜、丁憲煜、陳俊翰、張 琰、根岸一乃、坪田一男、栗原俊英

掲載誌：Eye and Vision

URL：<https://eandv.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40662-023-00361-2>

【研究の背景】

世界的な疾患である近視は人口の大多数、特に10代の若者に影響を及ぼしています。今後20～30年で、近視と強度近視の世界的有病率は、それぞれ50%と10%に増加すると予想されています。したがって、近視の研究には安定した、信頼できる動物モデルが不可欠です。

最近当研究チームは、レンズ誘発近視（LIM）^(※1) マウスが強膜において小胞体（ER）ストレス^(※2)を示すこと、強膜^(※3)の小胞体（ER）ストレスが近視を引き起こすことを解明しました。このことは、近視と小胞体（ER）ストレスの相関関係を明確に示しています。

そこで当研究チームでは、こうした研究で得られた知見に基づき、ツニカマイシン（TM）^(※4)を用いて強膜細胞に小胞体（ER）ストレスを誘導することにより、信頼性の高い近視の動物モデルを確立し、小胞体（ER）ストレスを介した近視発症のメカニズムを解明することを試みました。

【本研究方法】

3週齢のC57BL/6Jマウスに、異なる濃度（0、25、50、100 μ g/mL）および/または回数（0、1、3、7回/週）のツニカマイシン点眼薬を投与しました。

屈折度と眼軸長は、ツニカマイシン点眼前と点眼1週間後に測定し、強膜コラーゲンの変化は、ピクロシリウスレッド染色^(※5)後、偏光下で評価しました。

またコラーゲン I や切断型コラーゲンの発現などの ER ストレス関連指標は、ウェスタンブロッティング^(※6) を用いて検出しました。

【結果】

対照群に比べ、50 μ g/mL のツニカマイシンを 1 回のみ点眼したマウスでは、屈折と眼軸長伸長の近視性シフトが最も大きく、強膜のコラーゲン I^(※7) 発現が減少しました。

ピクロシリウスレッド染色では、ツニカマイシン群では束状コラーゲンの割合が低く、小胞体 (ER) ストレス指標の発現はツニカマイシン群で増加しました。

さらにツニカマイシンの最適投与は、コラーゲン分解に主要な役割を果たすマトリックスメタロプロテアーゼ-2 (MMP2)^(※8) の強膜における発現を誘導しました。

【今回の研究成果と今後の展望】

この研究において、ツニカマイシン点眼液は近視性変化、強膜コラーゲンのゆるみ、コラーゲン I の発現低下を誘発しました。そしてこの過程は、強膜における小胞体 (ER) ストレスと関連している可能性があります。

当研究チームは、今後の研究のために既存の近視モデルに加えて便利で有望なモデルを開発しただけでなく、近視発症のメカニズムも明らかにしました。

一方で今回の発見は C57BL/6J マウスの眼に限定されたものであり、今後このモデルを改良するためにさらなる研究が必要であると考えています。

【当社にとっての意義】

株式会社坪田ラボでは、強膜菲薄化抑制点眼薬の開発 (TLM-003) を進めております。

日本および台湾、インドネシア、ベトナムにおいてはロート製薬株式会社 (本社：大阪市、代表取締役社長：杉本雅史) と共同開発研究契約・実施許諾契約を結んでおり、欧州、米国ではフランスの Laboratoires Théa と関連特許の独占的実施権許諾契約を結んでいます。

本研究結果は、強膜における小胞体 (ER) ストレスと近視の関係においては、2022 年 10 月に Nature Communications (オンライン版) に掲載されました研究論文 (2022 年 10 月 11 日弊社開示「近視の進行抑制のメカニズムに関する新たな論文の発表について」) や 2023 年 9 月に Frontiers in Medicine に掲載されました研究論文 (2022 年 9 月 5 日弊社開示「ビスフェノール A 暴露が眼軸長伸長に及ぼす影響および小胞体 (ER) ストレスの観点から見た強膜に及ぼすメカニズムに関する論文発表について」) に続く学術的成果であると考えております。

今後もこのような優れたサイエンスを、TLM-003 など大きなイノベーションを起こす可能性を持つ製品群の開発に着実につなげてまいります。

(※1) レンズ誘発近視 (LIM)

凹レンズ (近視矯正用レンズ) を用いて近視を誘導する方法。

(※2) 小胞体 (ER) ストレス

小胞体は細胞内にある袋状の構造の小器官で、細胞内の物質輸送の働きをする。何らかの理由で小胞体内腔に正しく折り畳まれなかったタンパク質や正常な修飾を受けていないタンパク質が過剰に蓄積する状況を小胞体ストレス (ER ストレス) と呼ぶ。

(※3) 強膜

眼球の最も外側に存在するコラーゲン線維と線維芽細胞からなる結合組織様の組織、いわゆる「しろ目」のこと。眼球内部の保護と眼球形態の維持を担っている。

(※4) ツニカマイシン (TM)

小胞体機能を担う酵素を阻害することで小胞体 (ER) ストレスを誘導することができる薬剤。

(※5) ピクロシリウスレッド染色

組織内のコラーゲン線維の組織を評価するための標準的な方法。

(※6) ウェスタンブロッティング

目的タンパク質の検出や発現量の評価、分子量の推定を可能にするための手法。

(※7) コラーゲン I

細胞外マトリックスの主成分として、ほとんどの臓器に存在する線維性コラーゲン。

(※8) マトリックスメタロプロテアーゼ-2 (MMP2)

血管新生、組織修復、腫瘍の侵襲、炎症、アテローム性動脈硬化性プラーク破裂等の多様な機能に関与する。

以上