

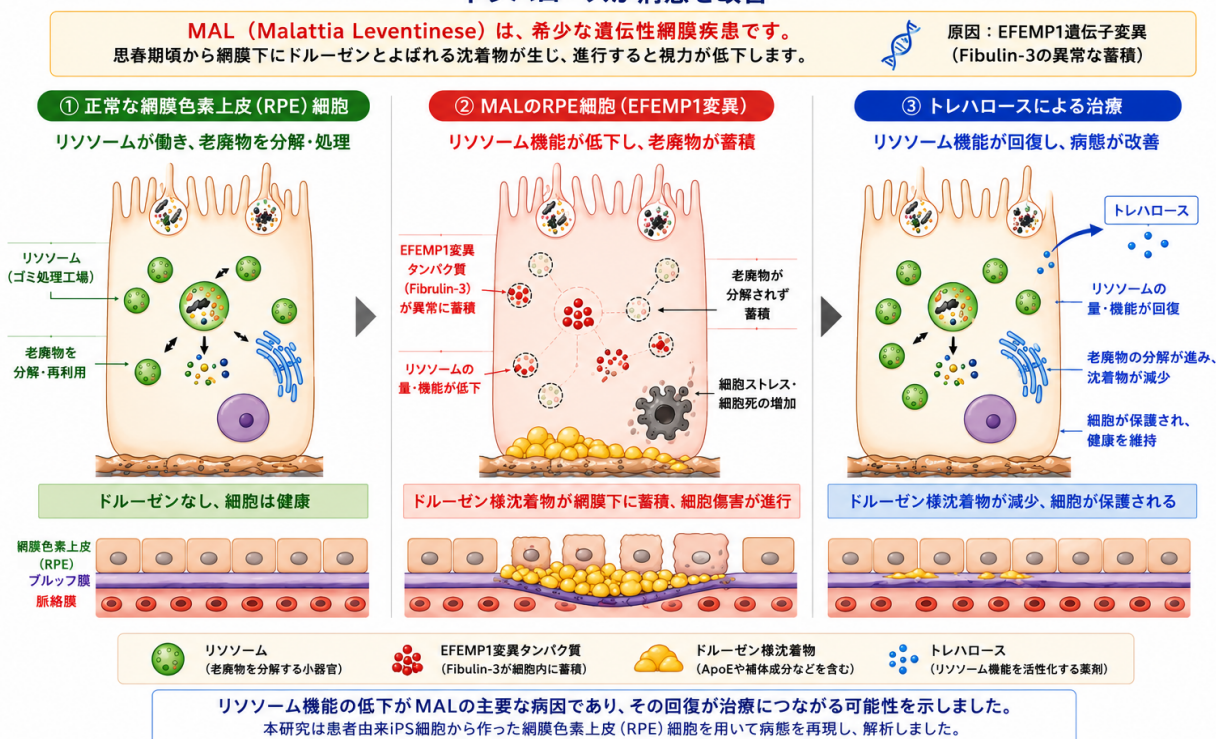
リソソーム異常が希少眼疾患の原因 —iPS 細胞で病態を解明、治療候補を発見—

概要

京都大学大学院医学研究科客員研究員・大阪医科薬科大学眼科学教室特務教授 池田華子、京都大学大学院医学研究科 井上由美研究員らの研究グループは、慶應義塾大学薬学部教授・理化学研究所生命医科学研究センターチームディレクター 有田誠、および京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) との共同研究にて、希少な遺伝性網膜疾患である Malattia Leventinese (MAL) の病態を解明し、新たな治療法につながる可能性を示しました。MAL は思春期頃から網膜にドルーゼンと呼ばれる沈着物が生じ、進行すると視力低下を来す疾患です。原因となる EFEMP1 遺伝子変異は知られていましたが、なぜ網膜が障害されるのかは十分に解明されていませんでした。本研究では、患者由来 iPS 細胞から作製した網膜色素上皮細胞を用いて病態を再現し、変異タンパク質 Fibulin-3 の蓄積に加え、細胞内の不要物を分解する「リソソーム」の量と機能が低下していることを発見しました。この異常により、ApoE や補体成分などを含むドルーゼン様沈着物が形成され、細胞死や組織障害が進行することが明らかになりました。さらに、リソソーム機能を活性化するトレハロースを投与すると、リソソーム機能が回復し、沈着物の形成や細胞死が抑制されました。これらの成果は、リソソーム機能障害が MAL の主要な病因であることを示すとともに、MAL や加齢黄斑変性などドルーゼンを伴う疾患に対する新たな治療戦略につながる可能性を示しています。

本研究成果は、2026 年 7 月 22 日正午（米国東部夏時間）に国際学術誌「*JCI Insight*」にオンライン掲載されました。

リソソームの機能低下がドルーゼン形成と細胞傷害を引き起こす —トレハロースが病態を改善—



作成：池田華子、生成 AI：OpenAI ChatGPT (GPT-5.5 Image Generation)

1. 背景

Malattia Leventinese (MAL) は、*EFEMP1* 遺伝子変異によって発症する希少な遺伝性網膜疾患です。患者では思春期頃から網膜下にドルーゼンと呼ばれる沈着物が形成され、進行すると網膜が変性し、視力低下を来します。MAL は比較的にまれな疾患ですが、加齢黄斑変性と共通してドルーゼン形成を特徴とするため、その病態を理解することはより患者数の多い網膜疾患の理解にもつながると考えられています。

これまで、変異 *EFEMP1* 遺伝子から産生される Fibulin-3 タンパク質が細胞内に蓄積することは知られていましたが、どのような仕組みでドルーゼン形成や網膜細胞障害が生じるのかは十分に解明されていませんでした。また、MAL に対する根本的な治療法は確立されておらず、新たな治療標的の発見が求められていました。

そこで本研究では、患者由来 iPS 細胞を用いて病態を再現し、MAL の発症機序の解明と新規治療法の探索を行いました。

2. 研究手法・成果

私たちは、*EFEMP1* 異常をもつ MAL 患者さんから iPS 細胞を樹立し、5～6 か月かけて iPS 細胞から網膜色素上皮細胞へと誘導しました。興味深いことに、患者さん由来の網膜色素上皮細胞では、健常人由来の細胞に比べて、Fibulin-3 に加え、ApoE などドルーゼンの構成成分が細胞内に蓄積していることが明らかになりました。電子顕微鏡で細胞内の構造を詳細に確認すると、患者さん由来の網膜色素上皮細胞ではドルーゼンのもととなる異常な線維状構造や脂質の蓄積が認められました。また、小胞体ストレスの亢進や細胞死の増加も認められました。

さらに長期間培養を行ったところ、補体成分やコラーゲンを含むドルーゼン様沈着物が細胞下に形成され、生体内でみられる病変を再現することに成功しました。詳細な解析の結果、細胞内の不要物を分解・再利用するリソソームの量と機能が低下していることが判明しました。

そこで、リソソーム機能を活性化することが知られているトレハロースを投与したところ、リソソーム機能の回復とともに、ドルーゼン様沈着物の形成や細胞死が抑制されました。

本研究は、リソソーム機能障害が MAL の病態形成に重要な役割を果たしていることを初めて示すとともに、リソソーム機能の回復が新たな治療戦略となる可能性を示したものです。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、リソソーム機能障害が MAL の病態形成において中心的な役割を果たすことが明らかになりました。また、リソソーム機能を回復させることでドルーゼン様沈着物や細胞死が抑制できることから、MAL に対する新たな治療法開発につながる可能性が示されました。

MAL は希少疾患ですが、ドルーゼン形成や補体活性化などの病態には加齢黄斑変性 (AMD) との共通点があります。そのため、本研究で得られた知見は MAL のみならず、AMD をはじめとするドルーゼンを伴う網膜疾患の病態解明や創薬研究にも貢献することが期待されます。

一方で、本研究は患者由来 iPS 細胞から作製した網膜色素上皮細胞を用いた解析であり、実際の患者に対する有効性や安全性は検証されていません。今後はリソソーム機能を標的とした治療法の開発や臨床応用を目指して研究を発展させる予定です。

なお、本研究では、京都大学医の倫理委員会の承認のもと、患者から十分な説明と同意を得て樹立された iPS 細胞を使用しており、倫理指針に則って研究を実施しました。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、小野医学研究財団研究助成（池田華子）、武田科学振興財団研究助成（池田華子）、日本失明予防協会研究助成（池田華子）、日本学術振興会 科学研究費助成事業（JSPS 科研費：20K18341〔井上由美〕、16K11285、19K09991、25K12831〔池田華子〕、15H05897、15H05898、20H00495〔有田誠〕）、科学技術振興機構（JST）ERATO「有田リピドームアトラスプロジェクト」（JPMJER2101、有田誠）、文部科学省 卓越研究員事業（Leading Initiative for Excellent Young Researchers：LEADER）（池田華子）、および日本医療研究開発機構（AMED）「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」（課題番号：15652070、浅香勲）の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

① Malattia Leventinese（MAL）

EFEMP1 遺伝子の変異によって発症する希少な遺伝性網膜疾患。思春期頃から網膜下にドルーゼンと呼ばれる沈着物が形成され、進行すると視力低下や視野障害を生じる。Doyme Honeycomb Retinal Dystrophy（家族性ドルーゼン）としても知られる。

② ドルーゼン

網膜色素上皮細胞とブルッフ膜の間（網膜下）に蓄積する黄白色の沈着物。脂質やタンパク質、補体成分などから構成される。加齢黄斑変性や MAL など認められる代表的な病変である。

③ 網膜色素上皮（Retinal Pigment Epithelium：RPE）

網膜の視細胞を支える単層の細胞層。視細胞が毎日排出する老廃物を処理し、栄養供給や視機能維持に重要な役割を果たす。

④ iPS 細胞

人工多能性幹細胞（induced Pluripotent Stem Cell）。皮膚や血液などの体細胞に特定の遺伝子を導入することで作製される。さまざまな細胞へ分化できるため、疾患研究や再生医療への応用が進められている。

⑤ リソソーム

細胞内で不要となったタンパク質や脂質、老廃物を分解・再利用する細胞内小器官。細胞の「ごみ処理場」あるいは「リサイクル工場」とも呼ばれる。本研究では、この機能低下が MAL の病態に重要であることが示された。

⑥ トレハロース

キノコや酵母などにも含まれる天然の二糖類。食品添加物として広く利用されているほか、一部の医薬品では安定化剤などの添加成分としても使用されている。本研究ではリソソーム機能を改善し、ドルーゼン様沈着物や細胞死を抑制する作用が認められたことから、新たな治療候補として期待される。

<研究者のコメント>

Malattia Leventinese は非常に希少な疾患であり、患者数も限られているため、その病態研究は容易ではありません。本研究では患者さん由来の iPS 細胞を用いることで、これまで十分に分からなかった病気の仕組みを再現し、リソソーム機能障害という新たな病態の中心的役割を明らかにすることができました。希少疾患の研究から得られた知見が、加齢黄斑変性をはじめとするより多くの患者さんが罹患する網膜疾患の理解や新規治療法の開発につながることを期待しています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Restoration of impaired lysosomal function mitigates drusen formation and cell death in Malattia Leventinese

著 者：井上由美、池田華子、畑匡侑、飯田悠人、古田敬子、浅香勲、有田誠、辻川明孝

掲 載 誌：JCI Insight DOI：10.1172/jci.insight.194102