



令和4年8月4日

緑内障で障害される網膜神経節細胞の再生に  
寄与する可能性のある遺伝子をマウス網膜で同定

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- 神経突起伸張作用やストレス抵抗性をもつ G タンパク共役型受容体 3 (GPR3) の網膜における発現や機能はこれまで不明でした。
- マウス網膜神経節細胞に GPR3 が発現し、加齢や虚血ストレスによる神経細胞死に対し神経保護作用を有することを解明しました。
- GPR3 はマウス視神経挫滅障害後の軸索再生を促進しました。
- 緑内障や軸索変性疾患の病態解明や治療への応用が期待されます。

【概要】

緑内障は、全世界で 6,000 万人以上が罹患している一般的な眼疾患で、網膜神経細胞死により不可逆的な失明に至ります。高眼圧<sup>(注1)</sup>が緑内障の一因とされ、進行抑制手段として眼圧降下療法が現在広く普及しています。しかしながら、眼圧降下薬無効例や、正常眼圧でも緑内障を発症する症例(正常眼圧緑内障)もあり、新規治療法の開発が期待されています。また、緑内障では網膜神経節細胞<sup>(注2)</sup>脱落に先んじて軸索退縮変性が生じることが報告されていますが、メカニズムについては不明です。

G タンパク質共役型受容体 3 (GPR3) は神経細胞に豊富に発現し、リガンド<sup>(注3)</sup>非存在下に恒常的 Gs<sup>(注4)</sup>活性化能を有する G タンパク質共役型受容体<sup>(注5)</sup>です。これまで、GPR3 は神経細胞では軸索伸張・細胞生存に寄与することが報告されています。本研究では、GPR3 はマウス網膜神経節細胞に比較的多くの発現を認めました。また、GPR3 ノックアウトマウス<sup>(注6)</sup>では加齢や虚血ストレスに対し、網膜神経節細胞の脆弱性を認めました。さらに網膜神経節細胞への GPR3 遺伝子導入は、視神経挫滅障害後の軸索再生を増強し、軸索再生惹起因子ザイモサン<sup>(注7)</sup>による軸索再生をも増強しました。したがって、網膜神経節細胞に発現する GPR3 が、加齢や虚血ストレスに対し神経保護的に作用し、神経障害後の軸索再生促進に寄与し、緑内障病態と関連する可能性が示唆されました。

本研究成果は 2022 年 7 月 7 日に「Neurobiology of Disease」誌に掲載されました。

【発表論文】

論文タイトル: GPR3 expression in retinal ganglion cells contributes to neuron survival and accelerates axonal regeneration after optic nerve crush in mice

著者: 益田俊<sup>1,3</sup>, 田中茂<sup>1\*</sup>, 白榊紘子<sup>1</sup>, 外丸祐介<sup>3</sup>, 原田佳奈<sup>1</sup>, 秀和泉<sup>1</sup>, 木内良明<sup>3</sup>, 酒井規雄<sup>1</sup>

1. 広島大学 医系科学研究科 神経薬理学
2. 広島大学 医系科学研究科 視覚病態学
3. 広島大学 自然科学研究支援センター

\*責任著者

掲載雑誌: Neurobiology of Disease

DOI 番号: 10.1016/j.nbd.2022.105811

## 【背景】

緑内障の病態進行には、高眼圧に加えて、老化、全身性低血圧、酸化ストレス、グルタミン酸毒性、一酸化窒素増加、神経栄養因子低下、および遺伝因子など多様な要因の関与が報告されています。緑内障マウスモデルでは、網膜神経節細胞減少前に、軸索変性・退縮が観察されます。また、軸索損傷後の神経細胞脱落には、細胞内 cAMP 低下による、BDNF<sup>(注8)</sup> などの特定の神経栄養因子の反応性低下が、網膜神経節細胞死をもたらします。一方、細胞内 cAMP 再活性化により、神経栄養因子への応答性が回復することが知られています。さらに、cAMP は神経細胞生存と軸索伸張に重要な制御因子であることが報告されています。

一方、マウス軸索損傷後の視神経再生は、眼内炎症関連物質（サイモサンなど）、転写因子、神経栄養因子およびケモカイン、軸索再生抑制因子阻害などにより増強することが知られています。興味深いことに、眼内炎症関連物質や神経栄養因子によって誘導される軸索再生は、cAMP 上昇によりさらに増強されることが報告されています。したがって、細胞内 cAMP 上昇は、神経細胞生存や軸索伸長に多面的に作用し、軸索損傷後の神経細胞再生に重要な役割を果たすことが示唆されていました。

GPR3 は G 蛋白共役型受容体の一つで、様々な神経細胞で高発現しており、リガンド非存在下に恒常的に Gs タンパク質を活性化し、細胞内 cAMP レベルを上昇させる機能があります。小脳顆粒神経細胞では、GPR3 発現が神経突起伸張や虚血など各種神経細胞ストレスに対し神経保護的に作用することが知られています。しかしながら、網膜神経細胞における GPR3 の発現や機能に関してはこれまで不明でした。

本研究では、マウス網膜における GPR3 発現を検討し、網膜に発現する GPR3 が加齢や虚血による網膜神経節細胞死に与える影響や視神経挫滅後の軸索再生に与える影響を検討しました。

## 【研究成果の内容】

- GPR3 はマウス網膜において、網膜神経節細胞に比較的豊富な発現を認め、GPR3 ノックアウトマウスでは加齢や虚血ストレス（図 1）に対し、網膜神経節細胞の脆弱性を認めました。
- 培養網膜神経細胞では、GPR3 発現と神経突起伸長や細胞生存との間に正の相関性を認めました。
- 網膜神経節細胞における GPR3 遺伝子導入は、視神経挫滅後の軸索再生を増強し、さらにサイモサンによる軸索再生に対し増強効果を認めました（図 2）。
- まとめると、RGC に発現する GPR3 が、加齢や虚血ストレスに対し神経保護的に作用し、神経障害後の軸索再生促進に寄与する可能性が示されました。

## 【今後の展開】

GPR3 の網膜神経細胞生存・軸索再生への寄与が明らかになりましたが、失われた視機能回復への関与については不明であり、今後の検討が必要です。また、GPR3 のよる神経保護作用や軸索再生増強効果に関する分子メカニズムや、緑内障をはじめとする軸索変性疾患への関与をさらに探索し、治療への応用を目指します。

## 【参考資料】

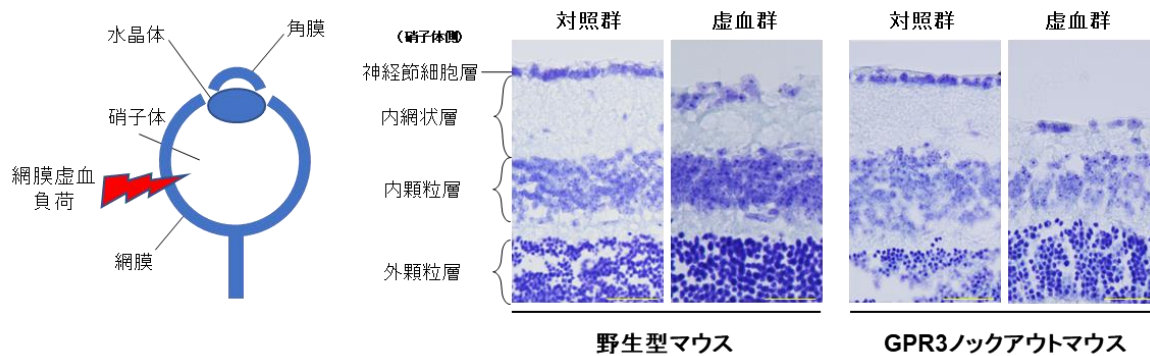


図 1 GPR3 ノックアウトマウスでは網膜虚血による神経節細胞死が増大する

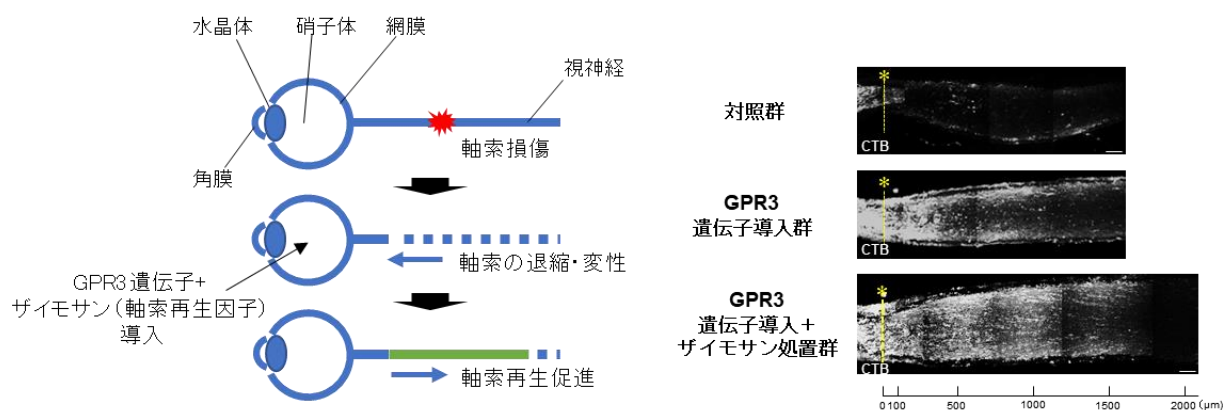


図 2 マウス網膜への GPR3 遺伝子導入やザイモサン併用が軸索再生を促進する

### <用語解説>

- (注1) **眼圧**：眼球の内側から外側にかかる圧力。ヒト眼圧正常値は 10～21mmHg。
- (注2) **網膜神経節細胞**：網膜の最内側に位置する神経細胞で、視細胞からの情報を受け取り、視床、視床下部、上丘（中脳）に情報伝達する。
- (注3) **リガンド**：細胞の表面に存在する特定の受容体に特異的に結合する物質。
- (注4) **Gs**：GPR に共役する G タンパク質の 1 種で、アデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内 cAMP を上昇させる。
- (注5) **G タンパク質共役型受容体 (GPR)**：細胞外の神経伝達物質やホルモンを、G タンパク質(三量体タンパク)を介して細胞内へシグナル伝達する受容体。ヒトでは 800 種以上の GPR の存在が示唆されている。
- (注6) **ノックアウトマウス**：特定遺伝子が無効化された遺伝子組換えマウス。
- (注7) **ザイモサン**：Toll 様受容体 2(TLR2)のリガンドで、自然免疫などの炎症反応に関与する。
- (注8) **BDNF (brain derived neurotrophic factor)**：脳由来神経成長因子で軸索再生促進への関与が報告されている。

### 【お問い合わせ先】

大学院医系科学研究科 神経薬理学  
 講師 田中 茂 (たなか しげる)  
 Tel : 082-257-5142 FAX : 082-257-5144  
 E-mail : tanakamd@hiroshima-u.ac.jp  
 発信枚数：A 4 版 3 枚 (本票含む)