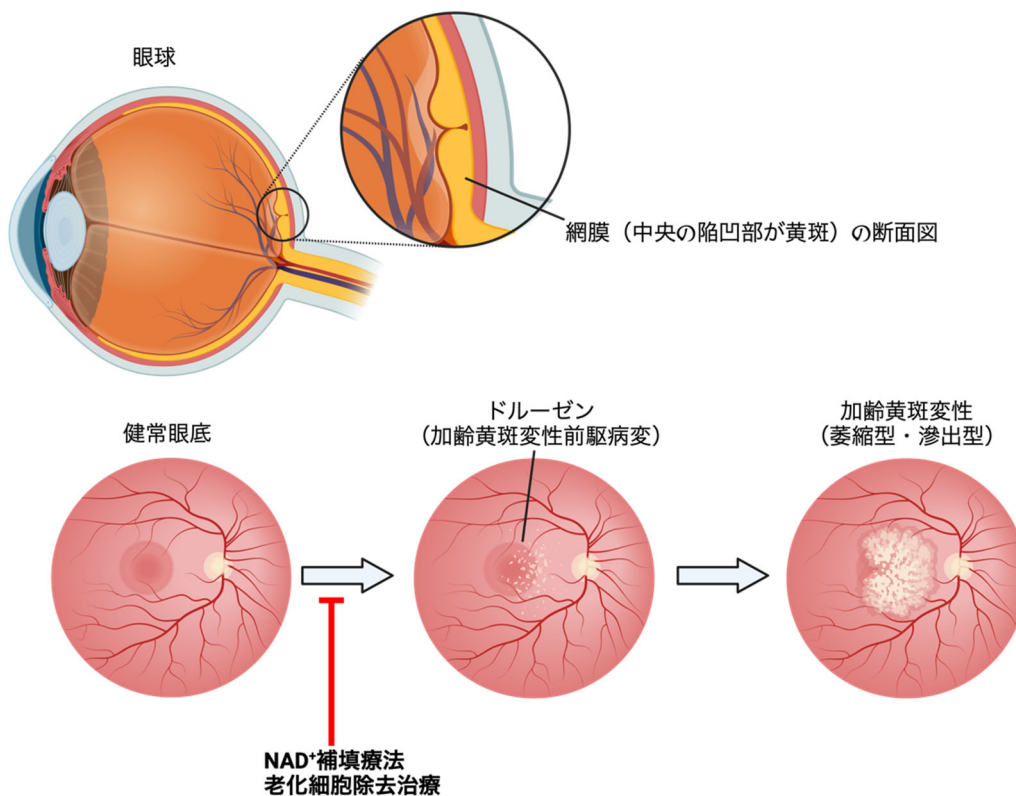


## 加齢黄斑変性の前駆病変が発生するしくみを発見 ——加齢黄斑変性予防に対する新たな治療確立に期待——

### 発表のポイント

- ◆加齢黄斑変性（AMD）の前駆病変のひとつである網膜下ドルーゼノイド沈着は、補酵素であるニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド（NAD<sup>+</sup>）の低下により老化したマクロファージが原因で発生することを明らかにしました。
- ◆原因がわかっていなかった AMD 前駆病変の発生のおしくみを明らかにし、これまで治療法がなかった AMD 前駆病変の治療法を提言しました。
- ◆老化細胞除去治療や NAD<sup>+</sup>補填療法が AMD 前駆病変に対する治療になることが期待されます。



加齢黄斑変性の模式図と治療介入の概要

### 概要

東京大学医学部附属病院眼科の寺尾亮助教と、ワシントン大学セントルイス医学部眼科の Rajendra S. Apte 教授（兼 ワシントン大学セントルイス マクドネル学術大使、慶應義塾大学グローバル教授）らによる研究グループは、AMD（注1）の前駆病変（前兆として現れる変化）のひとつである網膜下ドルーゼノイド沈着（Subretinal drusenoid deposit）を発症する遺伝子改変マウス（注2）を用いて、AMD 前駆病変が生じるしくみを明らかにしました。

この研究によって、NAD<sup>+</sup>（注 3）の枯渇がマクロファージの細胞老化（注 4）を引き起こし、その結果として網膜下ドルーゼノイド沈着が発生することが判明しました。また、老化細胞除去治療（注 5）や NAD<sup>+</sup>補填療法が AMD 前駆病変の出現を抑えることを明らかにしました。AMD 前駆病変が発生するしくみについて遺伝子改変マウスを用いて詳しく研究されたのは本研究が初めてです。この研究成果が今後 AMD 前駆病変に対する治療として展開され、AMD 予防のための治療法確立につながることを期待されます。

## 発表内容

加齢黄斑変性（AMD）は失明をきたしうる重篤な加齢性眼疾患の一つです。AMD の前駆病変は脂質沈着物のドルーゼンが網膜色素上皮下に蓄積しますが、治療法は現在ありません。そこで、本研究チームは AMD 前駆病変の発生機序を明らかにし、これまで治療法のなかった AMD 前駆病変に対する治療法を確立することで AMD の発症を抑えることを目的に研究を行いました。方法として本研究では網膜下ドルーゼノイド沈着を自然発症する遺伝子改変マウスを用いました。

本研究により、免疫細胞の一つであるマクロファージが網膜下ドルーゼノイド沈着に集積しており、それらのマクロファージは細胞老化をきたしていることがわかりました。なぜ本モデルマウスのマクロファージが細胞老化をきたしているかを探ったところ、酸化還元反応で非常に重要な役割を果たす補酵素である NAD<sup>+</sup>がマクロファージで枯渇することが原因であることが判明しました。まずマクロファージにコレステロールが蓄積することで NAD<sup>+</sup>の分解酵素である CD38 の発現が増加します。それによりマクロファージの NAD<sup>+</sup>が消費分解され、細胞老化を起こしてしまいます。その結果、老化したマクロファージの中にドルーゼンの主成分であるリポフスチンが蓄積し、網膜下ドルーゼノイド沈着の原因となることがわかりました。現に老化細胞除去治療を遺伝子改変マウスに行ったところ網膜下ドルーゼノイド沈着が抑えられたことから、老化したマクロファージが原因であることが裏付けられています。また、NAD<sup>+</sup>補填のために前駆体であるニコチンアミド・モノヌクレオチド（NMN）（注 6）を投与したところ、同様に網膜下ドルーゼノイド沈着を抑えることができました。これらの結果から、老化細胞除去治療や NAD<sup>+</sup>補填療法が AMD の前駆病変に対する治療として有効である可能性が明らかになりました（図 1）。

AMD は不可逆性の視力低下をきたします。AMD 前駆病変に対する治療は AMD への進展を抑えることで重篤な視力障害を予防できることが期待されるとともに、医療経済的にも意義が大きいものと考えられます。今後は実臨床への治療展開が期待されます。

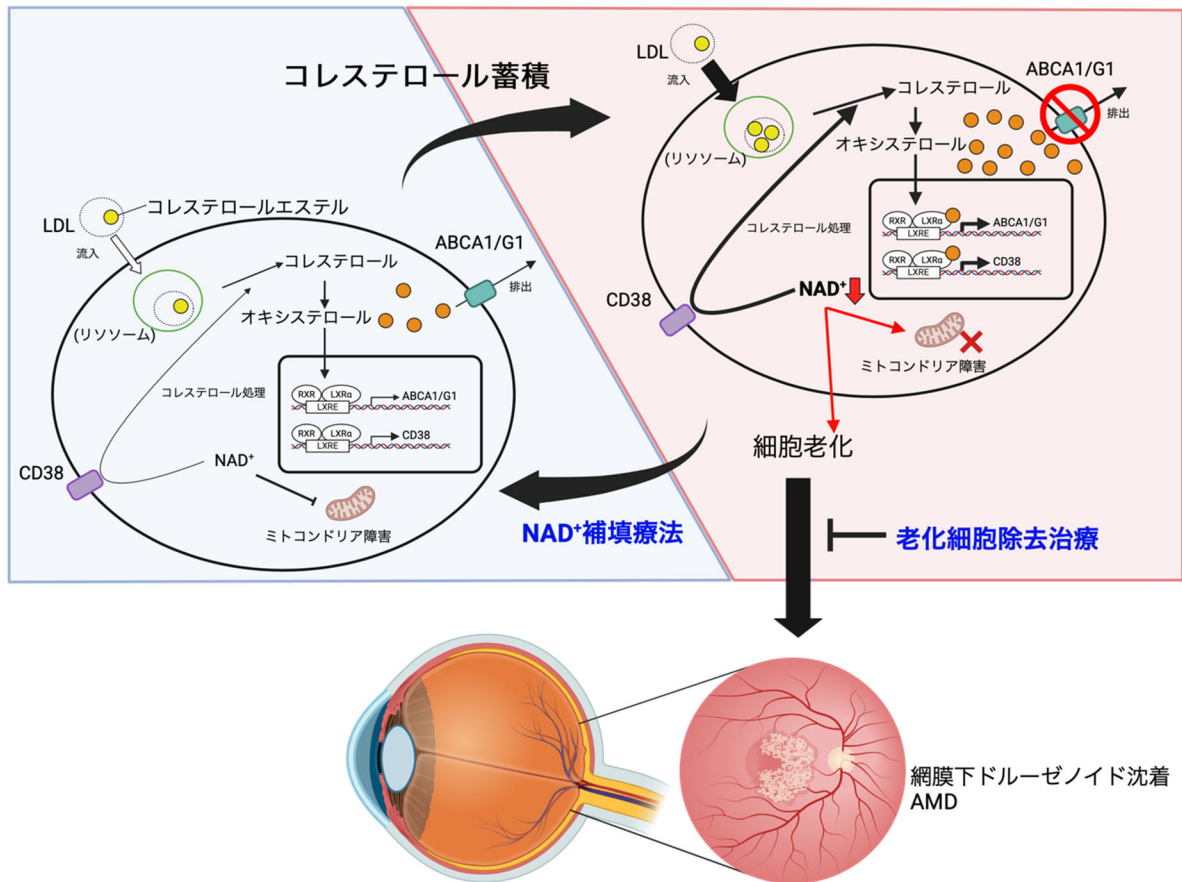


図 1 : 研究概要

マクロファージにコレステロールが蓄積することでNAD<sup>+</sup>が枯渇し老化します。  
 老化したマクロファージは網膜下ドルーゼノイド沈着の原因となります。

### 発表者・研究者等情報

東京大学 医学部附属病院 眼科  
 寺尾 亮 助教

### 論文情報

雑誌名 : Cell reports

題 名 : LXR/CD38 Activation Drives Cholesterol-Induced Macrophage Senescence and Neurodegeneration via NAD<sup>+</sup> Depletion

著者名 : Ryo Terao, Tae Jun Lee, Jason Colasanti, Charles W. Pfeifer, Joseph B. Lin, Andrea Santeford, Keitaro Hase, Shinobu Yamaguchi, Daniel Du, Brian S. Sohn, Yo Sasaki, Mitsukuni Yoshida, and Rajendra S. Apte\*  
 (\* : 責任著者)

DOI : 10.1016/j.celrep.2024.114102

URL : <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114102>

## 研究助成

本研究はバイエル レチナ・アワードの支援により実施されました。

## 用語解説

(注1) AMD (Age-related macular degeneration)

加齢黄斑変性。AMD には滲出型と萎縮型の二つの病型があり、滲出型 AMD は脈絡膜新生血管からの出血や滲出性変化により著しい視力低下をきたします。滲出型に対する治療は抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 抗体の投与が行われますが根治には至らず、視力障害も残ることや定期的な投薬治療を要することなどの問題点が挙げられます。萎縮型 AMD は緩徐進行性に視力低下をきたしますが、現時点では確立された治療法はありません。

(注2) 遺伝子改変マウス

人工的な操作により遺伝子を導入したり、標的とする遺伝子の変異を起こされたマウスです。本研究では ATP Binding Cassette (ABC) A1 (Abca1) と Abcg1 という遺伝子が単球・マクロファージなどの骨髄系細胞にのみ欠損する条件特異的遺伝子破壊マウス (コンディショナルノックアウトマウス) を使用しています。ゲノムワイド相関解析研究によって、細胞内コレステロール排出トランスポーターである Abca1 の AMD への関与が明らかになっていることから、本研究での遺伝子改変マウスに用いられています。

(注3) NAD<sup>+</sup>

ニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド。細胞のエネルギー運搬体として生体内で重要な役割を果たしています。NAD<sup>+</sup>の低下が加齢や加齢性疾患の発症に関与していることが過去の様々な論文から示唆されています。

(注4) 細胞老化

DNA 損傷や加齢などの内因性・外因性ストレスにより細胞分裂の不可逆的な停止状態が誘導される現象です。老化した細胞は炎症性サイトカインを分泌し慢性的な炎症を引き起こします。

(注5) 老化細胞除去治療

老化した細胞の細胞死を誘導し、生体内から老化した細胞のみを除去することを目的とした治療です。

(注6) NMN

ニコチンアミド・モノヌクレオチド。NAD<sup>+</sup>の前駆体です。生体に投与した後に体内で NAD<sup>+</sup>に転換されます。

## 問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学医学部附属病院 眼科  
助教 寺尾 亮 (てらお りょう)

〈広報担当者連絡先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター  
担当：渡部、小岩井

Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp