網膜変性疾患における microRNA の発現変動

坂本 謙司^{1,2}, 浅野 大樹¹, 森田 茜¹, 森 麻美¹, 中原 努¹

我々は、種々の感覚器から情報を得て生活を送っているが、この感覚情報のうちの80~90%は視覚から得ていると言われている。従って、失明は我々の生活の質を著しく低下させる。近年の疫学調査によると、本邦における後天性失明原因の第1位は緑内障、第2位は網膜色素変性である。緑内障および網膜色素変性による失明の原因は、それぞれ、網膜神経節細胞および桿体・錐体細胞の脱落である。緑内障に対しては眼圧降下療法が行われているが、網膜神経節細胞を直接保護する薬物は実用化されていない。また、網膜色素変性の進行を抑制する有効な治療法は、未だ存在しない。microRNAは、およそ20塩基の長さのnon-coding RNAであり、標的遺伝子の発現をmRNAレベル、あるいは翻訳レベルで抑制的に調節することが明らかにされている。microRNAは特定のmRNAと1:1で作用するのではなく、1つのmicroRNAが複数のmRNAに対して作用すること、またヒトの遺伝子のおよそ3割はmicroRNAによる制御を受けていることから、microRNAはがんや神経変性疾患をはじめとする種々の疾患の発症や進行に関与している可能性が考えられている。近年、緑内障や網膜色素変性をはじめとする網膜変性疾患モデル動物の網膜においても種々のmicroRNAの発現変動が認められることや、このmicroRNAの発現変動が網膜変性の発症や進行に関与している可能性を示唆するデータが報告されている。本稿では、これまでに報告されている網膜変性疾患とmicroRNAの発現変動との関係についてまとめ、加えて、これらの知見を網膜変性の機序解明や網膜神経保護治療の開発にどのようにつなげればよいのか、私見を述べる。

キーワード：網膜、神経細胞死、microRNA、緑内障、網膜色素変性

1. はじめに

我々は、様々な感覚器から外部環境の情報を得て生活しており、この情報の80~90%は眼から得られる視覚が占めていると考えられている。従って、失明により我々の生活の質(QOL)が大きく低下することは明らかである。緑内障、網膜色素変性、および糖尿病性網膜症は、我が国における後天性失明の原因のそれぞれ第1位、第2位、および第3位である¹⁾。緑内障や糖尿病性網膜症は主に高齢者の後天性失明に関与している。それに対して、遺伝性疾患である網膜色素変性は、先天性失明や比較的若い年齢層の後天性失明の原因の第1位である。2015年における世界の失明者数はおおよそ3,600万人であったが、2050年にはおおよそ3倍の1億1,400万人に達すると予測されている²⁾。

図1にマウス網膜の組織標本写真を示した。緑内障の患者や長期間糖尿病状態においた動物の網膜では、網膜神経節細胞の脱落が、網膜色素変性の患者の網膜では、桿体細胞と錐体細胞の脱落が認められる。それぞれの眼疾患において、特定の神経細胞種が特異的に脱落する原因に関しては不明な点が多く、これらの網膜神経細胞を直接保護す

る薬物は現在のところ実用化されていない。

microRNA(miR)は、およそ20塩基の長さのnon-coding RNAであり、図2に示すようなメカニズムで標的遺伝子のmRNAの分解、あるいは標的遺伝子のmRNAの翻訳を抑制することにより、標的遺伝子がコードするタンパク質の発現を抑制的に制御する³⁾。1種類のmiRは1種類のmRNAに対してのみ作用するわけではなく、1つのmiRが複数のmRNAに対して作用するため、およそ半数のヒトの遺伝子がmiRによる制御を受けていると言われている⁴⁾。従って、miRの発現変動が生体の恒常性を乱し、がんや神経変性疾患をはじめとする種々の疾患の発症や進行に関与している可能性は大いに考えられる。事実、東北大学医学部眼科により行われた、緑内障患者の房水サンプルを用いたmiRの網羅的解析では、11種のmiRの発現上昇と18種のmiRの発現減少が認められている⁵⁾。また、米国の白人を対象とした解析でも、未治療の高眼圧緑内障患者の房水中ではmiR-182の量が上昇しており、このmiR-182の一塩基多型は原発性開放隅角緑内障と関連していることが報告されている⁶⁾。

本稿では、主に緑内障や網膜色素変性をはじめとする網

¹ 北里大学 薬学部 分子薬理学教室 (〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1)

² 帝京大学 薬学部 臨床薬学講座 医薬品作用学研究室 (〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1)

E-mail: sakamoto@pharm.teikyo-u.ac.jp 原稿受領日：2019年10月7日、依頼原稿

図1 網膜の組織写真

緑内障患者においては、脳に視覚情報を伝達する網膜神経節細胞が特異的に脱落する。網膜色素変性患者においては、光を受容する視細胞が脱落するため、外顆粒層、視細胞内節および外節の厚さが顕著に減少する。

図2 microRNA の生合成経路とその機能

DGCR8 : DiGeorge critical region 8, TRBP : HIV-1 TAR RNA binding protein, AGO : argonaute, TNRC : trinucleotide repeat containing.

膜変性疾患と miR の発現変動に関するこれまでの報告をまとめ、さらに、これらの知見を網膜変性疾患の機序解明や新たな網膜神経保護治療の開発にどのようにつなげていけばよいか、私見を述べてみたい。

2. 緑内障において認められる網膜神経節細胞死

かつては、緑内障は高眼圧が原因で発症する視神経障害であると考えられており、社会的には現在でもそのように認識されていることが多い。しかし、日本緑内障学会が岐阜県多治見市において 2000 年から 2001 年にかけて行っ

た大規模な疫学研究（多治見スタディ）⁷⁾において、眼圧が正常範囲であるにもかかわらず緑内障性視神経障害を示す、いわゆる正常眼圧緑内障の患者が、全緑内障患者のおよそ 7 割を占め、眼圧が高い緑内障（原発閉塞隅角緑内障および狭義の原発開放隅角緑内障）患者よりも圧倒的に多いことが明らかにされた。ただし、原発閉塞隅角緑内障の有病率には地域差がある。日本緑内障学会が沖縄県島尻郡久米島町において 2005 年から 2006 年にかけて行った久米島スタディにおける原発閉塞隅角緑内障の有病率は、多治見スタディの結果よりもおよそ 3.7 倍高かったことが報

告されている⁸⁾。また、久米島スタディでは、驚くべきことに、緑内障性視神経障害を未だ発症していないが隅角が閉塞している、いわゆる原発閉塞隅角症の人のおよそ9割において眼圧の上昇は認められないことも示されている。このような背景から、現在では緑内障の定義から「高眼圧」は外されており、「視神経と視野に特徴的な変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制する眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患」と定義されている⁹⁾。ただ、眼圧降下薬の点眼をはじめとする眼圧降下療法により、視野の狭窄をはじめとする緑内障性視神経障害の進行が抑制されることから、眼圧が緑内障の発症に何らかの役割を果たしていることは間違いないと思われる。

緑内障性神経障害の特徴である網膜神経節細胞の脱落がどのようなメカニズムで起きるのかは未だ完全に明らかにされていないが、視神経乳頭部の篩状板と呼ばれる構造の変形によって視神経（網膜神経節細胞の軸索）が圧迫されることが1つの原因である。軸索の圧迫損傷は、神経栄養因子の逆行性軸索輸送の障害や、グルタミン酸神経興奮毒性などを介して、網膜神経節細胞死を引き起こすのではないかと考えられている。そのため、視神経軸索挫滅モデルやN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）の硝子体内投与モデルが、緑内障病態モデル動物として広く用いられている。加えて、何らかの方法によって眼圧を上昇させた動物や遺伝的に眼圧が上昇するマウスも緑内障病態モデル動物として用いられている。次項においては、緑内障モデルや緑内障患者におけるmiRの発現変動に関するこれまでの報告をまとめ、それらの網膜神経節細胞死における意義について考察する。

3. 緑内障モデルや緑内障患者において認められるmiRの発現変動と網膜神経節細胞死

著者らの知る限り、miRの発現変動と網膜神経節細胞死との関係に関する最初の報告は、2014年に発表されたKongらによるRGC-5細胞に過酸化水素ストレスを負荷した際にmiR-100のアップレギュレーションが起きるとの報告¹⁰⁾である。彼らは、レンチウイルスベクターよりmiR-100の発現を抑制すると、過酸化水素によるアポトーシスが抑制されることや、miR-100のターゲットがインスリン様成長因子-1受容体であることを合わせて明らかにしている¹⁰⁾。2015年にはXhangらは、RGC-5細胞において、miR-187の機能抑制はsmad7の発現上昇を介して細胞死を引き起こすことを報告している¹¹⁾。また、RGC-5細胞に過酸化水素による酸化ストレスを負荷するとmiR-187のダウンレギュレーションがおき、逆にmiR-187の発現を増加させると、網膜神経節細胞死に関与していることが示唆されている¹²⁾。RGC-5細胞にグルタミン酸や過酸化水素を負荷すると、P2X₇受容体の発現が減少することも報告されている¹³⁾。加えて、RGC-5細胞に70 mmHgの静水圧を負荷すると、miR-211の発現が上昇してFGF receptor substrate 2（FRS2）の発現が減少し、細胞が脆弱化するこ

とも示されている¹⁴⁾。従前は、RGC-5細胞は緑内障において障害される網膜神経節細胞由来の培養細胞であると言われていたが、その後、この細胞は視細胞由来であるとの報告が発表され¹⁵⁾、RGC-5細胞の由来については意見が分かれている状況である。従って、RGC-5細胞を用いて行われた実験により得られたこれらの結果を網膜神経節細胞に外挿できるかどうかについては、慎重に検討する必要がある。

網膜 explant や単離網膜神経節細胞を用いた実験やin vivoの実験も行われている。トリ網膜 explant において、グルタミン酸傷害はmiR-194のアップレギュレーションを引き起こすこと、加えてα-メラニン細胞刺激ホルモンがmiR-194のダウンレギュレーションを介してグルタミン酸傷害を抑制することが報告されている¹⁶⁾。SDラットから単離したRGCにおいて、NMDAはmiR-93-5pのダウンレギュレーションを引き起こし、miR-93-5p mimicの添加により網膜神経節細胞のNMDA誘発傷害が抑制されること、加えて、その機序としてmiR-93-5pによるphosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10（PTEN）の発現減少によるオートファジーの抑制が関与している可能性が報告されている¹⁷⁾。ラットの慢性高眼圧モデルにおいては、中枢神経系の研究で報告されていた17種のmiRの発現変動を検討した研究¹⁸⁾や、上述のRGC-5細胞を用いた研究により関与が示唆されているmiR-187の網膜における過剰発現が神経細胞傷害を抑制すること¹³⁾、miR-149 inhibitorがbetacellulinの発現を上昇させることでホスホイノシトール3-リン酸/Akt経路を活性化し、神経細胞保護を引き起こすこと¹⁹⁾が報告されている。まだ発表できる段階ではないが、我々もマウスNMDA硝子体内投与モデルの網膜においてこれまでに報告されていない数種のmiRが発現変動していることや、その発現変動をmiR mimicやinhibitorの硝子体内投与により補正することでNMDA誘発網膜神経節細胞死が抑制できることを示すデータを得つつある。

上述のように、いくつかの緑内障モデルにおいてmiRの発現変動が報告されており、加えて、それを正常化することにより神経保護作用が得られるとの報告もある。また、上述のように、緑内障患者の眼房水において、miRの含量変化^{5,6)}や上述のRGC-5細胞を用いた研究により関与が示唆されているmiR-211の含量の増加¹⁴⁾が報告されている。これまで紹介してきた報告は、網膜におけるmiRの発現変動が緑内障における網膜神経節細胞死に何らかの役割を果たしている可能性を示唆している。しかし、それらのmiRのターゲットとなっている遺伝子候補に関しては、その一部が明らかにされつつあるものの、1つのmiRが複数の遺伝子の発現を調節していることが解析を困難にしており、その解明はまだ研究途上である。緑内障に関与するmiRのターゲット遺伝子の解明は、これまでに知られていない新たな治療ターゲット分子の同定につながる可能性があり、今後のさらなる研究の進展が期待される。

4. 網膜色素変性において認められる視細胞死

網膜色素変性は、視細胞や網膜色素上皮細胞において進行性の広範な変性が生じる遺伝性疾患であり、一般的には桿体細胞の変性が先に認められるため、患者はまず夜盲を自覚し、その後徐々に錐体細胞の変性が進むと、社会的失明に陥る²⁰⁾。現在のところ網膜色素変性の進行を遅延あるいは停止させる有効な治療法はなく、iPS細胞などを用いた再生網膜の移植や遺伝子治療など、視覚を回復させることを目標に現在も研究が進められている。本疾患の原因となる遺伝子の変異は極めて多岐にわたっており²¹⁾、全てを紹介することは紙幅の関係から困難であるが、桿体細胞の光受容体であるロドプシン (RHO)、網膜色素上皮細胞の貪食機能に関与する c-met protooncogene receptor tyrosine kinase (MERTK)、および常染色体劣性遺伝型網膜色素変性の原因の3~4%を占め、一般的に広く用いられている網膜色素変性モデルマウスである *rd1*²²⁾ や *rd10*²³⁾ の原因遺伝子であるホスホジエステラーゼ 6B (PDE6B) などが挙げられる。しかし、これらの遺伝子の変異が桿体細胞死を引き起こすメカニズムや、桿体細胞死に引き続いて錐体細胞死が起きるメカニズムについては、完全に明らかになっているとはいえない。次項においては、網膜色素変性モデルマウスにおける miR の発現変動に関するこれまでの報告をまとめ、それらの視細胞死における意義について考察する。

5. 網膜色素変性モデルにおいて認められる miR の発現変動と視細胞死

著者らの知る限り、網膜色素変性モデル動物において miR の発現変動を検討した最初の報告は、2007 年に Loscher らがロドプシン変異マウスの網膜における miR の発現変動をマイクロアレイにより網羅的に検討した報告²⁴⁾である。彼らは、ロドプシン変異 (Pro347Ser) マウスの網膜において、miR-1、miR-133 および miR-142 のアップレギュレーションと miR-96、miR-182 および miR-183 のダウンレギュレーションが起きていることを示した。彼らは、*rds/peripherin* ノックアウトマウスやロドプシンノックアウトマウスなど、別の網膜色素変性モデルマウスにおいても、前述の miR の発現変動がほぼ同様に起きていることを確認している²⁵⁾。最近、*rd10* マウスにおいても、上述の3つの miR に加えて、他にも数種の miR のアップレギュレーションが認められることが報告されている²⁶⁾。我々も、まだ予備的な検討の段階であるが、ホスホジエステラーゼ 6A (*Pde6a*) に変異をもつ網膜色素変性モデルマウスである *nmf363* の網膜において、これまでに報告されていない数種の miR が発現変動していること、その発現変動を miR mimic や inhibitor の網膜下投与により補正することで視細胞死の進行を遅延させることができることを示すデータを得つつある。

現状、網膜色素変性モデルマウスの網膜における miR の発現変動に関する報告は少なく、miR のターゲット遺伝子やその発現変動と視細胞死との関係についてもほとんど明らかになっていない。また、現在のところ、実際の網膜色

素変性患者の眼内における miR の発現変動は報告されていない。今後、網膜色素変性において認められる視細胞死における miR の発現変動の意義や、発現変動している miR のターゲット遺伝子を明らかにできれば、遺伝子の変異が桿体細胞死を引き起こすメカニズムや桿体細胞死に引き続いて錐体細胞死が起きるメカニズムの解明、さらには網膜色素変性の治療における新たなターゲット分子の発見につながるものと期待される。

6. miR 創薬の現状と網膜変性疾患への応用

miR を標的とした治療薬の戦略としては、①アップレギュレーションしている miR の機能を抑制する、あるいは②ダウンレギュレーションしている miR を補充する、の2つが考えられる²⁷⁾。

①を達成する方法としては、現状では特定の miR に特異的に結合してその機能を遮断する miR inhibitor (antagomir)、あるいは特定の miR を吸着して標的 mRNA への結合を防ぐ miR スポンジが挙げられる (図 3A)^{28,29)}。近年では、スプライシングの過程で産生される環状 RNA が miR スポンジ

図 3 網膜変性疾患に対する microRNA 創薬の戦略

A. 発現が増加している microRNA の機能を microRNA inhibitor の投与により抑制することにより、治療する。B. 発現が減少している microRNA の機能を microRNA mimic の投与により補充することにより、治療する。C. 変異している責任遺伝子に対する人工の microRNA とその microRNA に耐性をもち、かつ正常な機能を示す遺伝子の 2 つを同時に導入する。

として働き、miR の機能調節に寄与しているとの報告もある^{29,30)}。miR に対する shRNA を導入するという考え方もあるが、miR の全長がおよそ 20 bp と短いため、この戦略は現状では困難である。現状では、C 型肝炎ウイルス感染症に対象とした miR-122 抑制薬に関して、Santaris 社と Roche 社の Miravirsen と Regulus Therapeutic 社の RG-101 が第 II 相試験まで進んでいるが、前者については近年進捗が全く報告されておらず、後者の開発は中断している。Miragan 社の miR-155 抑制薬 (Cobomarsen : MRG-106) に関しては、現在、皮膚 T 細胞性リンパ腫に対象とした第 II 相試験が進行中であり、他のリンパ腫を対象とした第 I 相試験も行われている。

②を達成する方法としては、miR そのものあるいはその構造を修飾した miR mimic を導入する、shRNA を導入する、あるいは何らかの機序で特定の miR の発現を上昇させる小分子を投与する、などの手法が考えられる (図 3B)。Miragan 社の miR-29b mimic (Remlarsen : MRG-201) に関しては、現在、皮膚のケロイドを対象とした第 II 相試験が進行中である。ENGeneIC 社の miR-16 mimic (MesomiR-1) に関しては、中皮腫を対象とした第 II 相試験が進行中である。Abivax 社の ABX464 は、miR-124 の発現増加を介して抗炎症作用を示す小分子化合物であり、現在潰瘍性大腸炎を対象とした第 II 相試験が進行中である。ABX464 は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 増殖抑制作用や末梢血単核細胞中に含まれる HIV の DNA 量を減少させる作用を示すことから、HIV 感染症患者を対象として、現状の antiretroviral therapy (ART 療法) に ABX464 を追加する形での第 II 相試験も進行中である。

従って、網膜変性疾患においても、有力なターゲットとなり得る miR を発見できれば、miR に関連する創薬につながる可能性は大いに考えられる。しかし、前述のように、網膜変性疾患に関連する miR の検索は、ウイルス感染症やリンパ腫などと比較すると、進んでいないのが現状であり、まずはターゲットとなる miR の探索を広く進めることが必要であろう。

遺伝子疾患である網膜色素変性に対する別のアプローチとして、変異している責任遺伝子に対する人工の miR と、その miR に耐性をもち、かつ正常な機能を示す遺伝子の 2 つを同時に導入するという手法が報告されている (図 3C)³¹⁾。すなわち、変異している遺伝子をノックダウンさせ、さらに正常な機能を持つ遺伝子の発現を増加させるという考え方である。実際、ロドプシンに変異を持つ網膜色素変性モデルマウスに、ロドプシン遺伝子に対する人工 miR とこの miR に耐性を持つが正常な機能を示すように遺伝子配列を改変したロドプシン遺伝子を同時に導入すると、単に正常なロドプシン遺伝子だけを導入するよりも、視機能の改善の程度が大きかったとの報告がある³¹⁾。近年では、CRISPR/Cas9 によるゲノム編集を応用して、視細胞において変異している塩基を直接修正することも試みられている³²⁾ が、人工 miR を用いた上述の方法も、変異遺伝子の機能を回復させる 1 つの方法として、今後の応用が期待される。

7. おわりに

本稿では、我が国の後天性失明原因の上位を占めている網膜変性疾患である、緑内障および網膜色素変性と miR の発現変動との関係について、現状をまとめた。緑内障に対する眼圧降下療法は大きな成果を挙げているが、それに反応しない患者も相当数存在することを考えると、有効な神経保護薬の開発が望まれるところである。網膜色素変性には、現在のところ有効な治療法が全く存在せず、患者は有効な新たな治療法の開発を日々切望している。これらの疾患と miR の発現変動との関係の解析はまだ端緒にすぎないばかりである。しかし、この分野の解析が進めば、これらの網膜変性疾患において認められる神経変性の機序の解明にとどまらず、有力な創薬ターゲットの発見につながる可能性は大いに考えられる。リンパ腫やウイルス感染症を対象とした miR 創薬が進んでいることから考えると、有力なターゲットが発見されれば、これらの網膜変性疾患に対する miR 創薬の実現が期待できるのではないかと考えられる。最後に、今後の研究の進展が、miR をターゲットとした網膜神経保護薬の開発につながることを願いつつ、本稿を終える。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 白神史雄. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究」平成 28 年度 総括・分担研究報告書, 2017 年 3 月. <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201610055A> 2017 年 5 月 25 日.
- 2) Bourne RRA, et al. Lancet Glob Health. 2017;5:e888-e897.
- 3) Pasquinelli AE, et al. Nature. 2000;408:86-89.
- 4) 国立研究開発法人 新エネルギー・産業総合開発機構 研究評価委員会 第 1 回「機能性 RNA プロジェクト」(事後評価)分科会 資料 5-1 事業原簿 2. <https://www.nedo.go.jp/content/100096095.pdf>
- 5) Tanaka Y, et al. Sci Rep. 2014;4:5089.
- 6) Liu Y, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57:4528-4535.
- 7) Iwase A, et al. Ophthalmology. 2004;111:1641-1648.
- 8) Yamamoto S, et al. 2014;121:1558-1565.
- 9) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会. 緑内障診療ガイドライン (第 4 版). 日本眼科学会雑誌. 2018; 122:5-53.
- 10) Kong N, et al. BMC Mol Biol. 2014;15:25.
- 11) Zhang QL, et al. Biomed Pharmacother. 2015;75:19-25.
- 12) Sakamoto K, et al. Eur J Pharmacol. 2015;756:52-58.
- 13) Zhang QL, et al. Int J Biol Macromol. 2018;120:801-810.
- 14) Yang J, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2018;503: 2984-2992.
- 15) Krishnamoorthy RR, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54:5712-5719.
- 16) Zhang Y, et al. Sci Rep. 2015;5:15812.
- 17) Li R, et al. Biomed Pharmacother. 2018;100:1-7.
- 18) Jayaram H, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:7971-7982.
- 19) Nie XG, et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2018;315:C839-C849.
- 20) 難病情報センター. 網膜色素変性症 (指定難病 90). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/337>
- 21) Daiger SP, et al. RetNet homepage. <https://sph.uth.edu/retnet/>
- 22) Pitler SJ, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88:8322-8326.

- 23) Chang B, et al. *Vision Res.* 2002;42:517-525.
24) Loscher CJ, et al. *Genome Biol.* 2007;8:R248.
25) Loscher CJ, et al. *Exp Eye Res.* 2008;87:529-534.
26) Anasagasti A, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:2381-2392.
27) 新飯田俊平. *科学技術動向.* 2011;7-8:24-33.
28) Zuzic M, et al. *Genes (Basel).* 2019;10. pii: E377.
29) Memczak S, et al. *Nature.* 2013;495:333-338.
30) Hansen TB, et al. *Nature.* 2013;495:384-388.
31) Greenwald DL, et al. *Gene Ther.* 2013;20:425-434.
32) Wu WH, et al. *Mol Ther.* 2016;24:1388-1394.

Expression changes in microRNA in the retina of retinal degenerative diseases

Kenji Sakamoto^{1,2}, Daiki Asano¹, Akane Morita¹, Asami Mori¹, Tsutomu Nakahara¹

¹*Department of Molecular Pharmacology, Kitasato University School of Pharmaceutical Sciences*

²*Laboratory of Medical Pharmacology, Department of Clinical & Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharma-Sciences, Teikyo University*

Abstract. Because visual information accounts for 80–90% of sensory information that we get from our circumstance, loss of vision seriously diminishes our quality of life. According to a recent epidemiological study, glaucoma is the first, and retinitis pigmentosa (RP) is the second leading causes of acquired blindness in Japan. Degeneration of the retinal ganglion cells (RGC) and photoreceptor cells causes glaucoma and RP, respectively. Intraocular pressure-lowering therapy is an only effective treatment for glaucoma, and the agents that protect RGC directly against glaucomatous injury have not been available yet. In addition, there is no effective treatment for RP at present. microRNAs are a class of small, endogenous, non-coding RNAs comprised of approximately 20 nucleotides. It has been clarified that microRNAs reduces the stability of the target mRNAs and/or repress the translation of the target genes. A single microRNA can affect the transcription of multiple mRNAs, and almost 30% of human genes are thought to be regulated by microRNAs. Therefore, it has been considered that the expression changes of microRNAs are possible to cause various diseases, such as cancer and neurodegenerative diseases. Recently, the expression changes in microRNAs have been reported in the retina of experimental model animals for glaucoma and RP. The expressional changes of microRNAs are suggested to be related with development and progression of glaucoma and RP. Here, we will discuss about the relationship between the expressional changes of microRNAs and neuronal cell death in glaucoma and RP.