

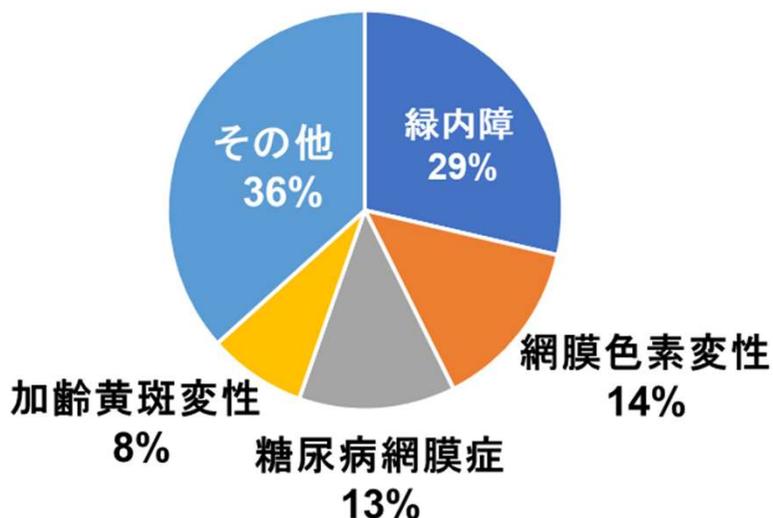
網膜神経節細胞保護のための点眼薬 (緑内障治療薬の候補分子)

岩手大学 農学部 応用生物化学科
教授 山下 哲郎

2022年3月3日

従来技術とその問題点

視覚障害認定者の割合(2015年)



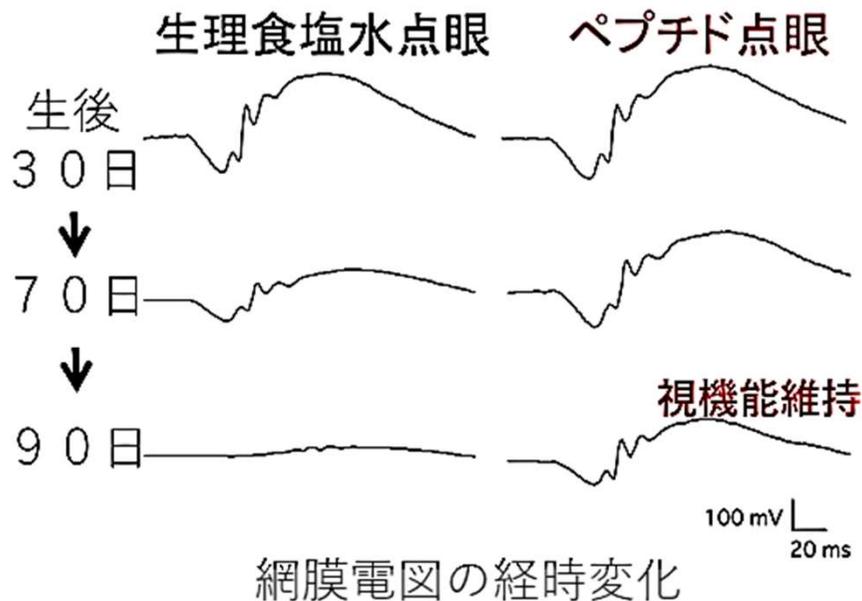
日本における視覚障害の原因となる疾患のTOP 4は網膜疾患であり、緑内障が第1位となっている。緑内障は軽症者を含め推定患者数400万人、40歳以上の20人に1人、70歳以上の10人に1人が緑内障であるといわれている。

- 緑内障は眼圧が高くなることにより網膜視神経へのダメージおよび網膜神経節細胞の死によって引き起こされるといわれており、眼圧を下げる点眼薬が緑内障の治療薬として広く用いられている。
- しかしながら正常眼圧でも緑内障が発症するケースが多く、特に日本においては70%以上が「正常眼圧型緑内障」である。正常眼圧型緑内障に対する有効な治療法は存在しないため、治療薬の開発が強く要請されている。また、網膜色素変性、加齢黄斑変性(萎縮型)についても有効な治療薬は上市されていない

新技術の特徴・従来技術との比較(1)

研究の背景

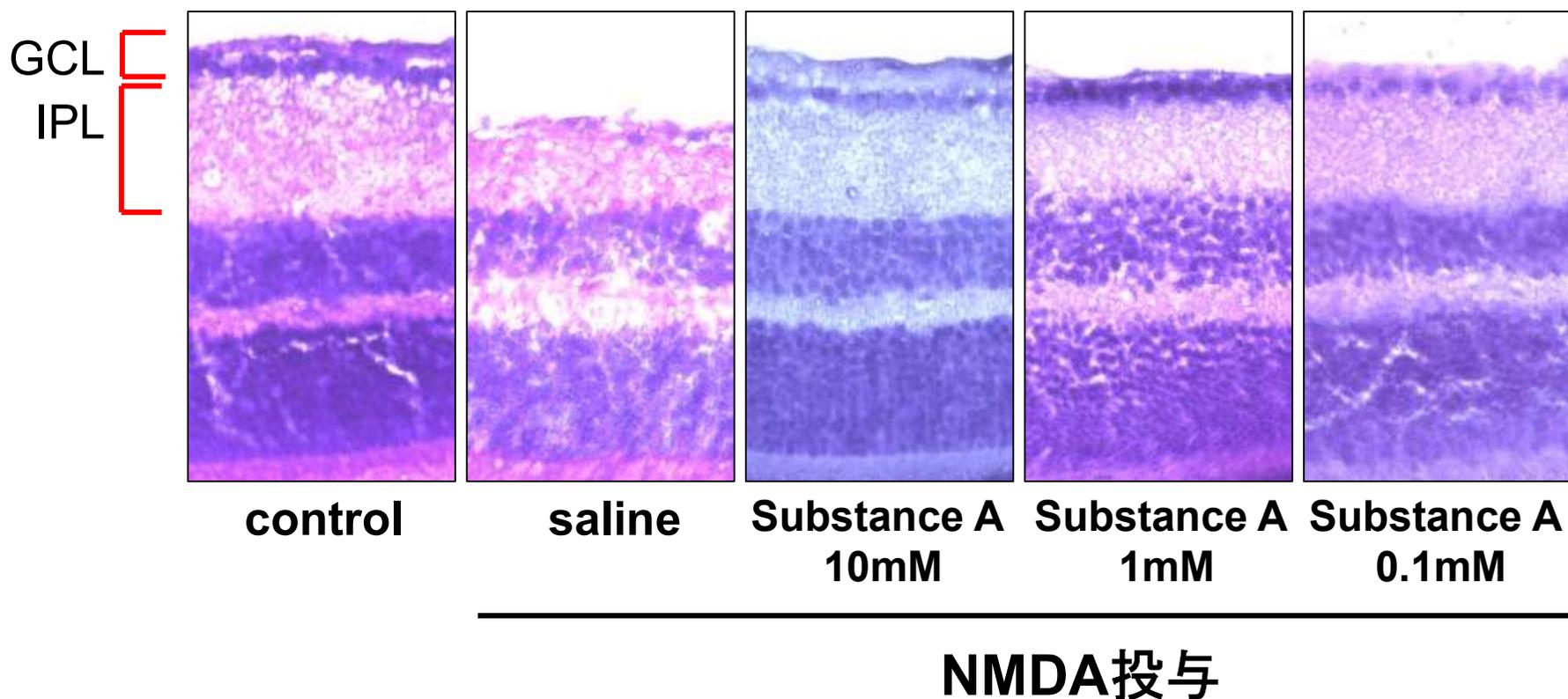
我々は、ミトコンドリアに存在するプロテアーゼであるカルパイン1を特異的に阻害するペプチドを開発した。このペプチドは網膜色素変性モデルラットにおいて視細胞の保護効果を示し、視力低下を抑制することを明らかにした(「新規ペプチドおよびその医薬用途」特許第6183879号)。



このペプチドと同様に網膜神経細胞に対して保護効果を有する低分子化合物の探索を行い、既知の化合物である **Substance A**(特許公開前なので物質名は非表示)を見出した。

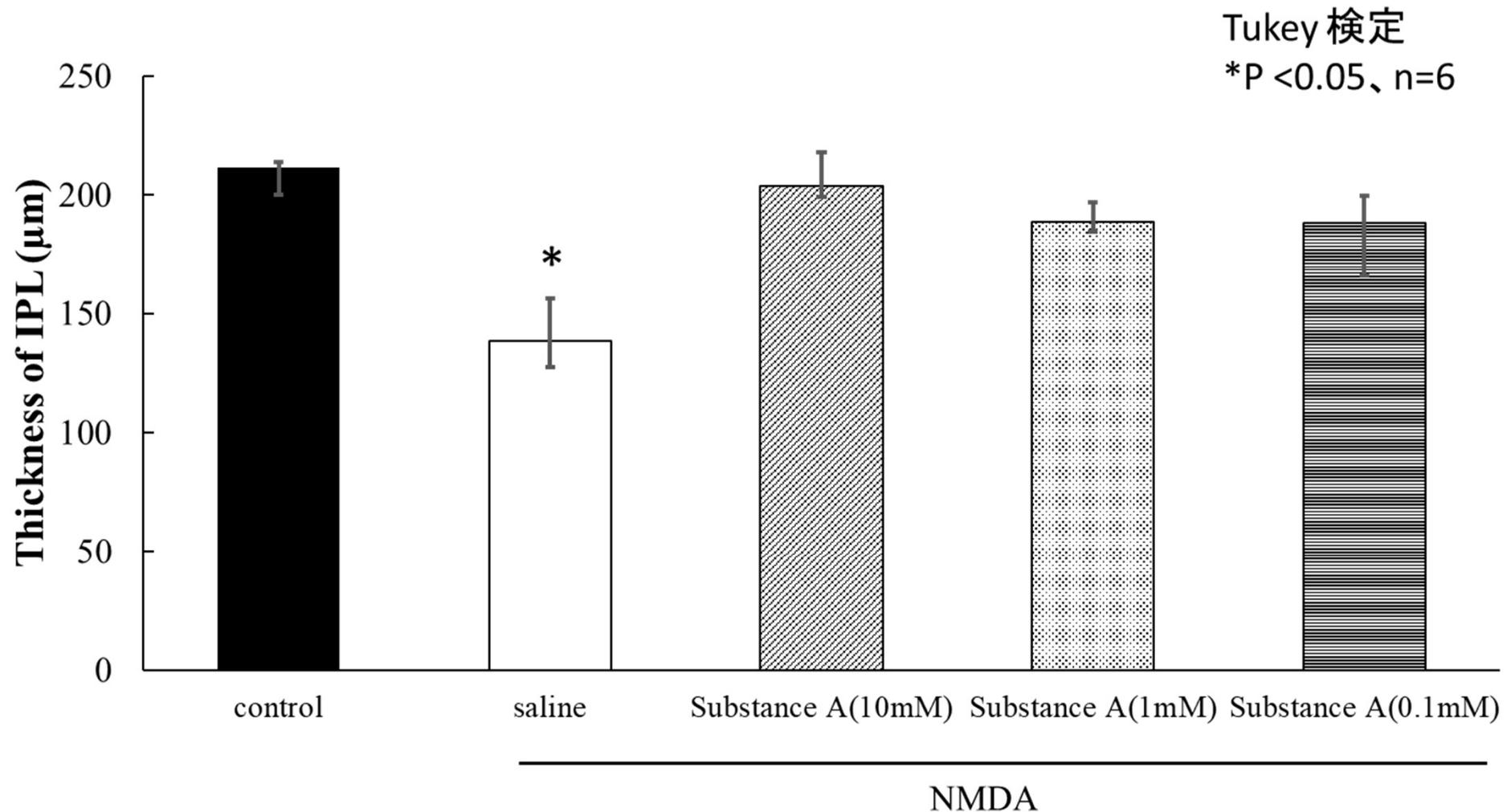
新技術の特徴・従来技術との比較(2)

正常眼圧緑内障モデル実験系として広く用いられているNMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)眼内投与マウスを用いて、網膜保護効果を持つ化合物の探索を行った結果、Substance Aの点眼により、NMDA障害による**内網状層(IPL)の菲薄化と網膜神経節細胞層(GCL)の細胞数の減少が抑制されること**を見出し特許出願した(特願2021-086920)。



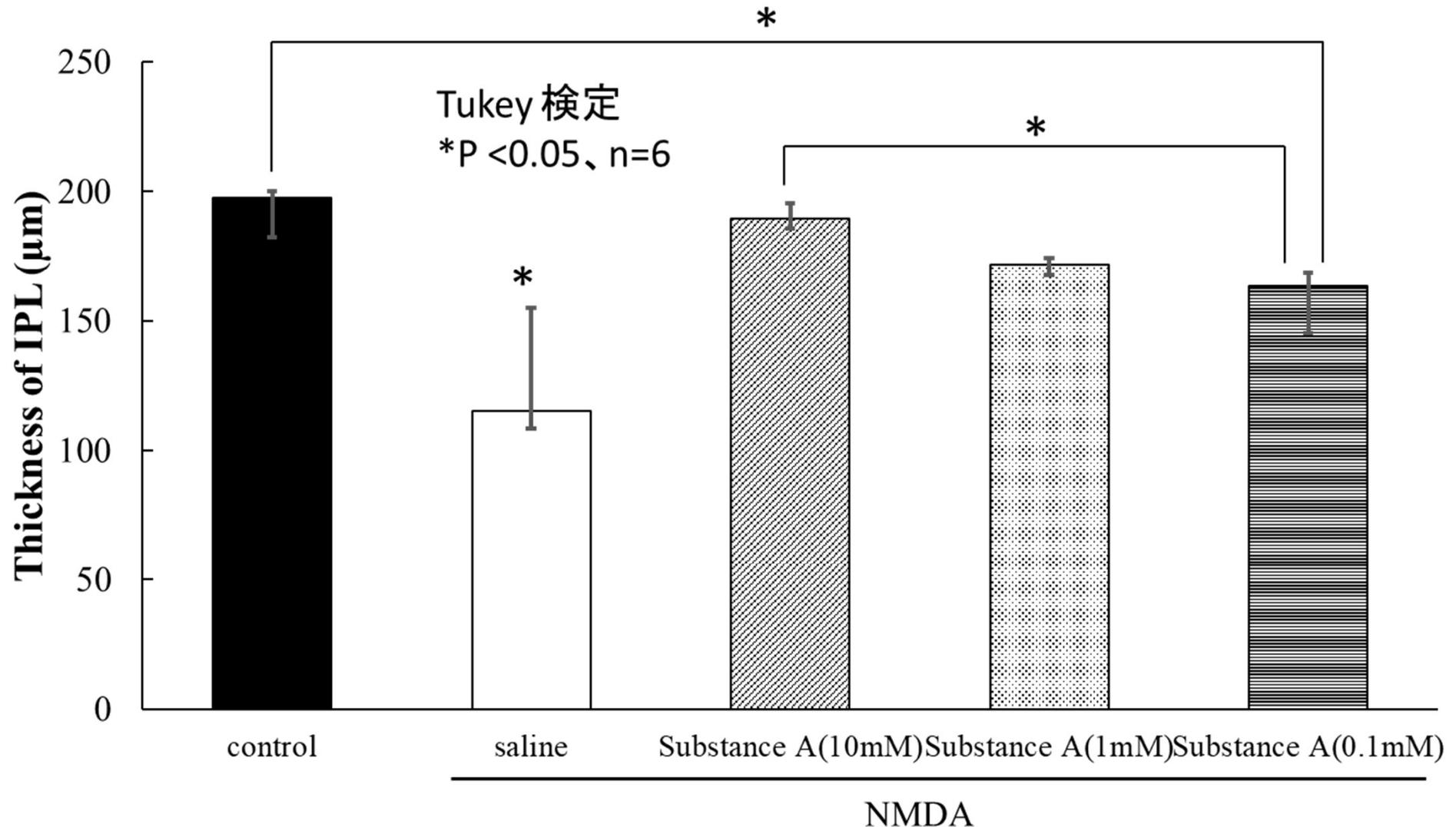
新技術の特徴・従来技術との比較(3)

IPLの厚さ(網膜中心部)



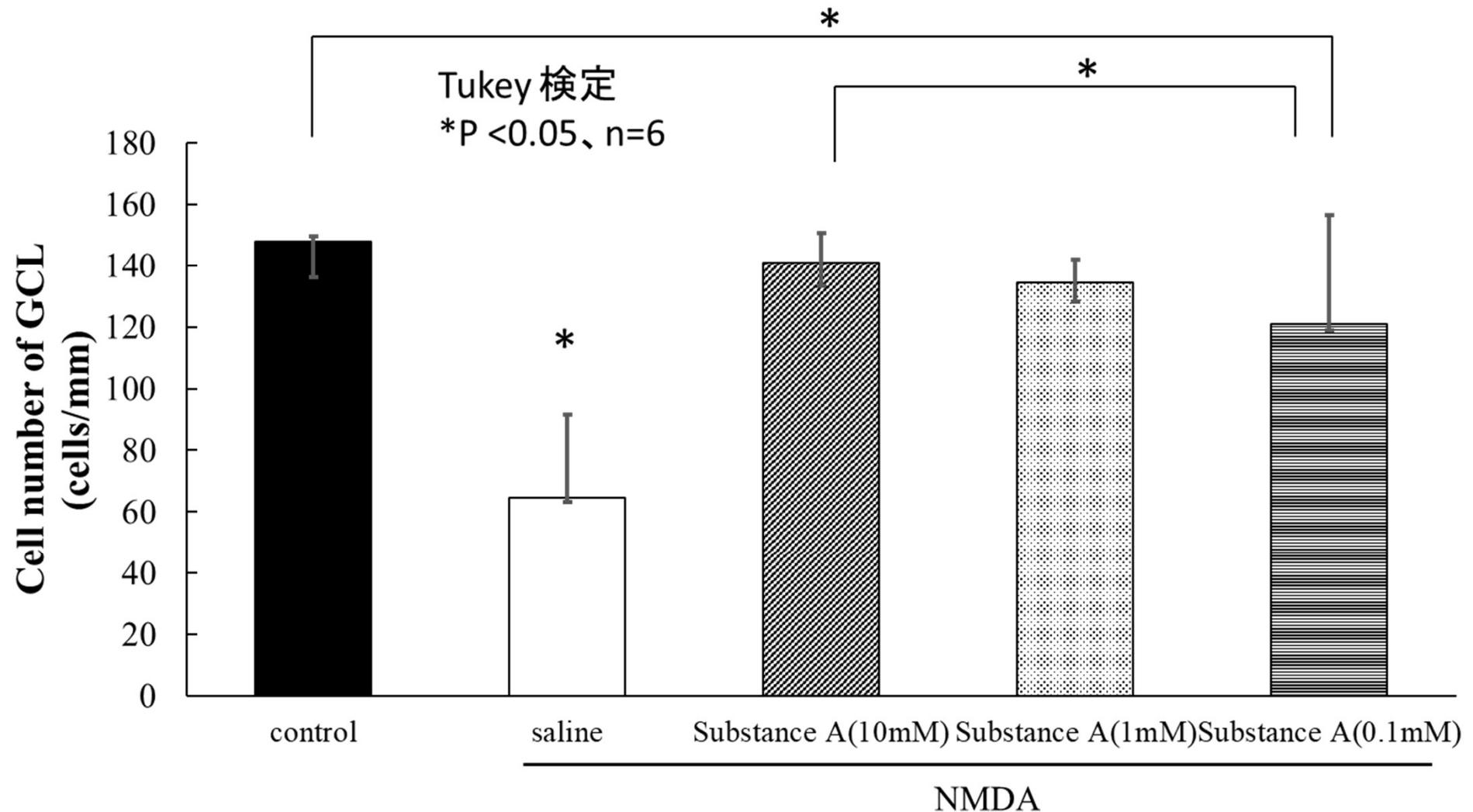
新技術の特徴・従来技術との比較(4)

IPLの厚さ(網膜周辺部)



新技術の特徴・従来技術との比較(5)

GCLの細胞数



新技術の特徴・従来技術との比較(6)

正常眼圧緑内障モデルにおいて、Substance Aは網膜神経節細胞死を抑制する効果があることが示された

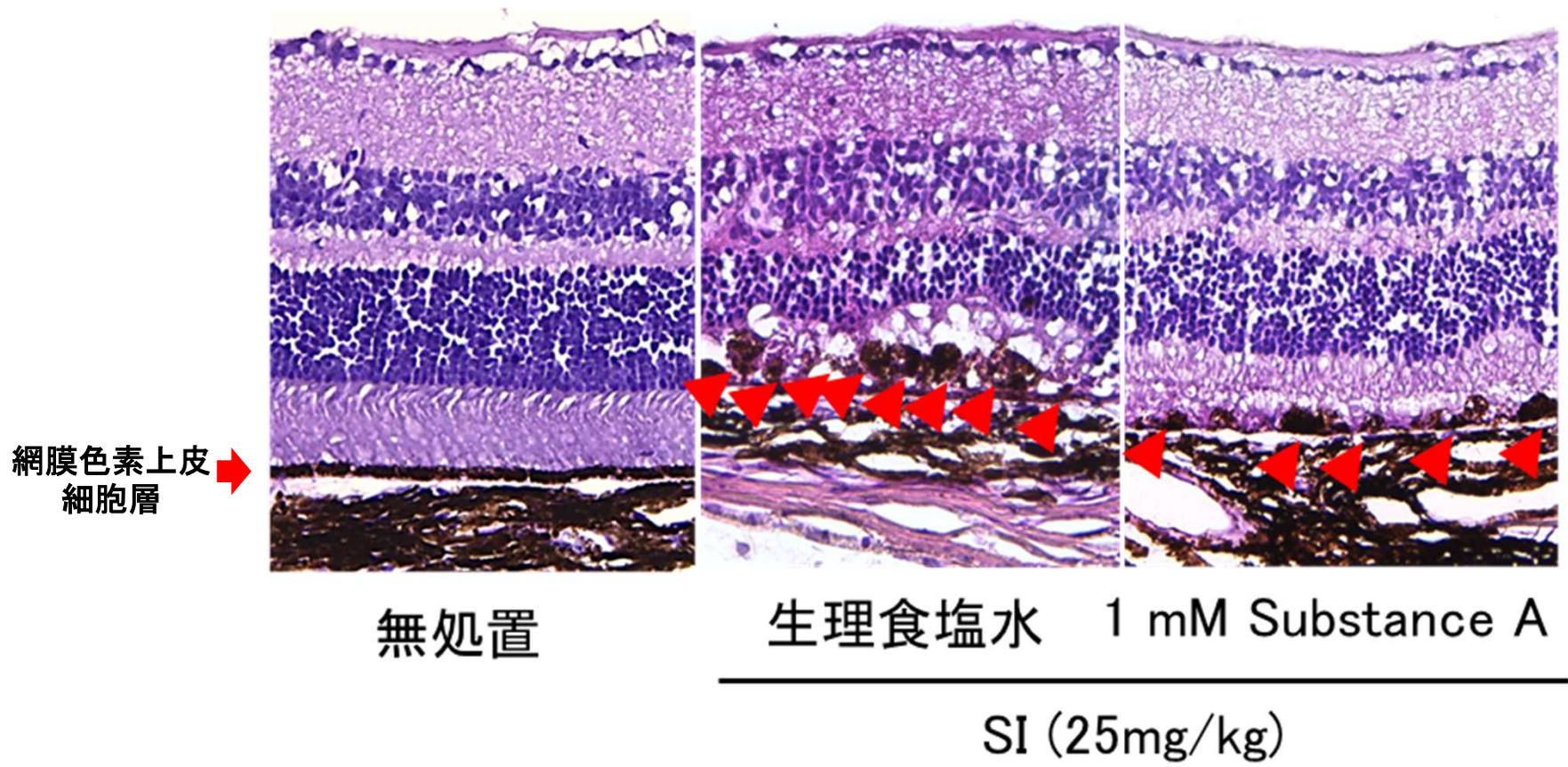
⇒他の網膜疾患モデル動物を用いてSubstance Aの点眼実験を行った

- ◆ **加齢黄斑変性(萎縮型)**: 過ヨウ素酸ナトリウム(SI)投与マウス
- ◆ **網膜色素変性**: メチルニトロソ尿素(NMU)投与マウス

新技術の特徴・従来技術との比較(7)

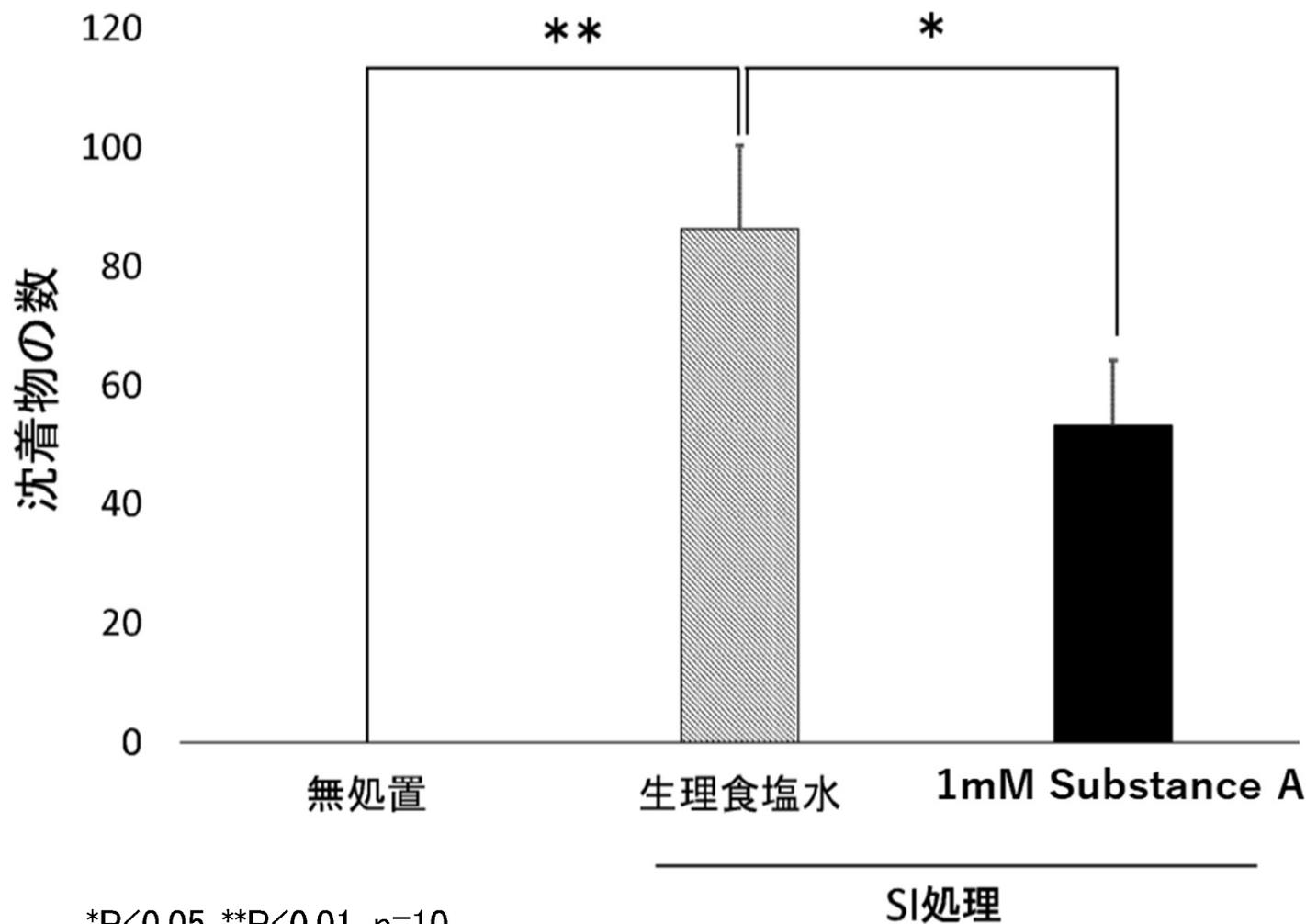
加齢黄斑変性

加齢黄斑変性(萎縮型)モデルマウスにおいて、1 mM Substance Aの点眼により網膜色素上皮細胞の沈着物(赤矢印)の数が有意に減少し、**加齢黄斑変性で見られる網膜色素上皮細胞の変性を抑制することが示された。**



新技術の特徴・従来技術との比較(8)

加齢黄斑変性

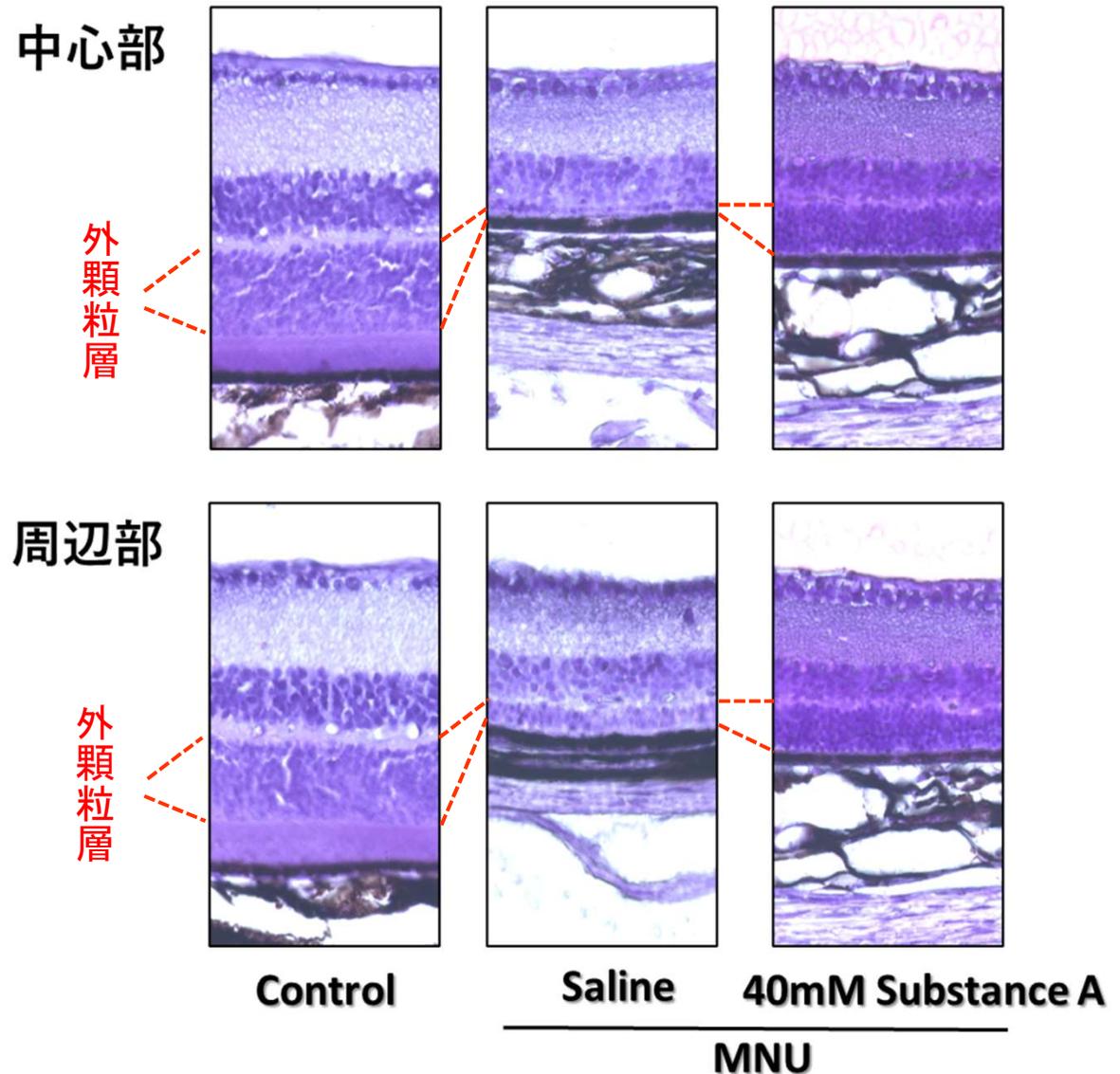


*P<0.05, **P<0.01, n=10
Kruskal Wallis

新技術の特徴・従来技術との比較(9)

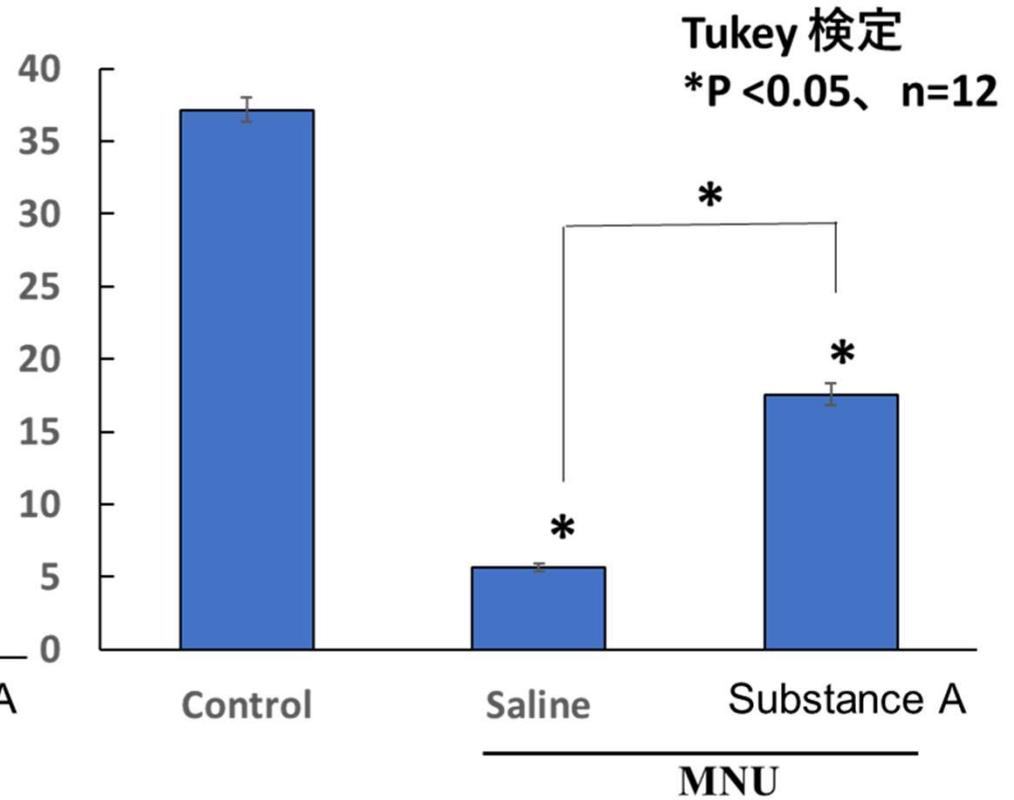
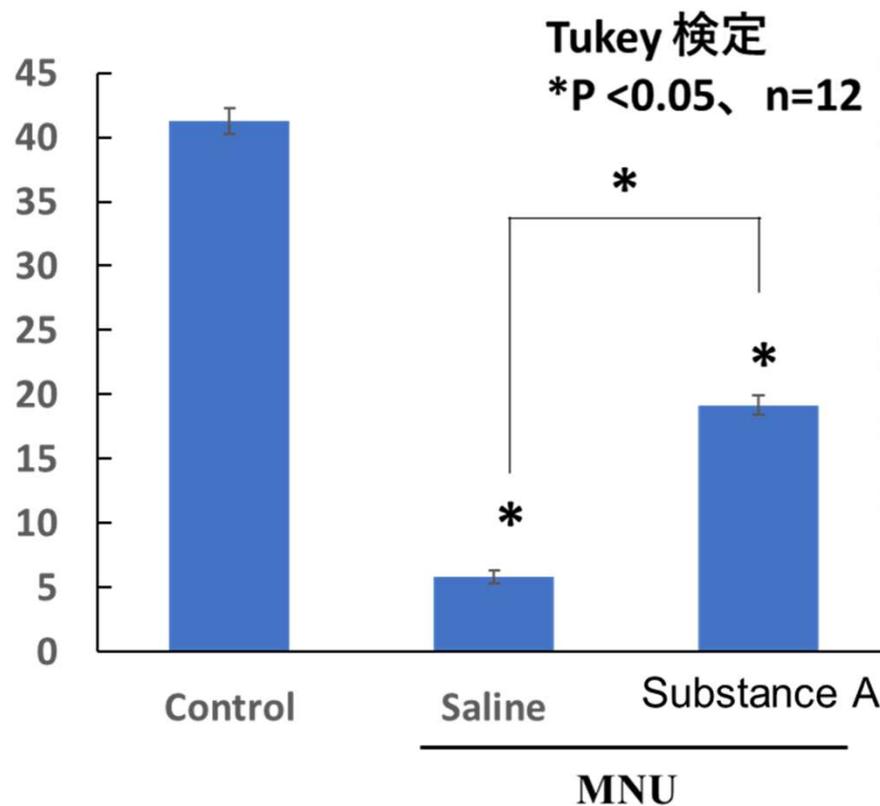
網膜色素変性

MNU投与マウスでは網膜色素変性と同様に視細胞の変性により、視細胞が存在する外顆粒層の菲薄化が観察されたが、Substance A点眼マウスでは、外顆粒層の菲薄化が有意に抑制された。この結果より、**網膜色素変性患者で生じる視細胞の変性をSubstance Aが抑制することが見出された。**



新技術の特徴・従来技術との比較(10)

網膜色素変性



新技術の特徴・従来技術との比較(11)

網膜疾患	競合技術との比較
緑内障	<p>緑内障の治療法としては、眼圧を低下させる眼圧降下剤や外科的療法により、房水の流出を促すことなどにより眼圧を低下させることが一般的である。眼圧が高くない場合も進行を抑制するために眼圧降下剤が処方されているが、正常眼圧緑内障については、有効な治療薬は上市されていない。</p>
加齢黄斑変性	<p>加齢黄斑変性には、黄斑部の組織が加齢とともに萎縮する「萎縮型」と網膜の下に血管ができる「滲出型」の2つのタイプがある。滲出型加齢黄斑変性には新生血管の増殖を抑制する抗VEGF療法が一般的に行われている。しかしながら、本技術の対象となる萎縮型加齢黄斑変性には有効な治療法は開発されていない。</p>
網膜色素変性	<p>網膜色素変性は、遺伝子変異(原因遺伝子は60種以上)が原因で視細胞および色素上皮細胞が広範囲で変性する疾患であり、現時点では有効な治療法は確立されておらず、遺伝子治療やiPS細胞を用いた再生医療など先端的な治療法の開発が進められている。</p>

想定される用途

- これまで上市されていない正常眼圧緑内障の治療薬になる可能性が高い。
- 既存の眼圧下降薬等と併用することによって相乗的な治療効果が期待できる。
- 現在、有効な治療方法がない萎縮型加齢黄斑変性の治療・予防薬
- 網膜色素変性の進行を遅延させる点眼薬
- 緑内障や加齢黄斑変性の予防効果を持つ中高年向けの高機能目薬の成分として利用

実用化に向けた課題

- ① これまでは、組織切片の観察で網膜細胞保護効果の検証を行ってきたが、今後は網膜電図測定による視機能の評価を行う必要がある。
- ① 薬剤投与による網膜疾患モデル動物だけでなく、遺伝子変異モデル動物を用いた動物実験を行う予定である。
- ② Substance Aの安全性・安定性の検証や網膜への送達効率などの分析が必要である。

企業への期待

- 今後、弘前大学大学院医学研究科眼科学講座との共同研究で基礎研究を進めていく予定です。新しい眼科薬の開発に興味のある企業様に参画していただくことを希望します。
- 出願中の特許の対象となる疾患は緑内障、加齢黄斑変性、網膜色素変性などです。対象疾患を限定した共同研究やライセンスアウトのご相談もお待ちしております。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 神経細胞保護剤
- 出願番号 : 特願2021-086920 (基礎出願)
特願2021-172191
- 出願人 : 国立大学法人岩手大学
- 発明者 : 山下哲郎、尾崎拓

お問い合わせ先

岩手大学 研究支援・産学連携センター
知的財産ユニット

TEL : 019-621-6494

FAX : 019-604-5036

e-mail: iptt@iwate-u.ac.jp