

アペリン受容体アゴニストによる安全かつ強力な糖尿病網膜症治療法

摂南大学 薬学部 薬学科
特任助教 石丸 侑希

平成31年2月28日

Smart and Human

常翔学園

摂南大学



アペリンとアペリン受容体

- アペリン: 体内(血中)を循環しているペプチドホルモンの1種でアペリン受容体に結合して下記のような様々な生理作用を発現する。
- アペリン受容体: Gタンパク質共役型受容体(GPCR)の1種で血管内皮, 心筋, 血管平滑筋, 脂肪組織, 中枢神経系などの体内の広い範囲に分布している。その作用は

血管系

血管内皮細胞

心筋細胞

神経系

高血圧、肺高血圧の抑制

血管新生、血管拡張作用

不整脈の抑制、収縮能増大

神経細胞保護 (本研究)

のような広い範囲に及ぶ。

* アペリン受容体の作動薬(アゴニスト)は上記のような広範囲な薬理作用を有する医薬品として期待される。

摂南大学薬学部 薬物治療学研究室(前田研究室)

- **アペリン／アペリン受容体(APJ)システムの神経保護作用に関する研究報告**

(1) **Apelin deficiency accelerates the progression of amyotrophic lateral sclerosis.**

Kasai A, Kinjo T, Ishihara R, Sakai I, Ishimaru Y, Yoshioka Y, Yamamuro A, Ishige K, Ito Y, Maeda S. *PLoS One.* 6(8) e23968 (2011)

(2) **“緑内障モデルマウスの網膜神経節細胞死に対するアペリンの保護作用”**

石丸侑希、住野彰英、前田定秋 *Jpn J Ocular Pharmacol.* 29 41-43 (2015)

(3) **Apelin protects against NMDA-induced retinal neuronal death via an APJ receptor by activating Akt and ERK1/2, and suppressing TNF- α expression in mice.**

Ishimaru Y, Sumino A, Kajioka D, Shibagaki F, Yamamuro A, Yoshioka Y, Maeda S. *J Pharmacol Sci.* 133(1) 34-41 (2017)

アペリンを硝子体内部に直接投入することで、網膜神経を細胞死から保護することを見出した。

アペリン受容体 (APJ) を活性化することで 網膜神経を細胞死から保護することの意義

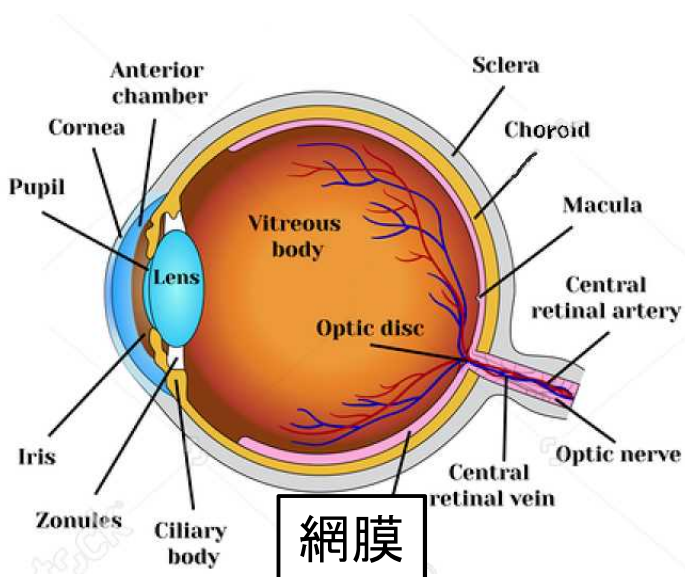
- 網膜神経細胞の細胞死により生じる様々な疾患例
 - 緑内障
 - 糖尿病網膜症**
 - 網膜色素変性症
 - その他
- アペリンを投与することで上記の疾患の予防／治療が可能？
- アペリン利用の問題点
 - ペプチドであるが故の問題点
 - 眼内への直接投入法の問題点

アペリンに代わるもっと利用しやすい形のAPJ作動薬が欲しい！

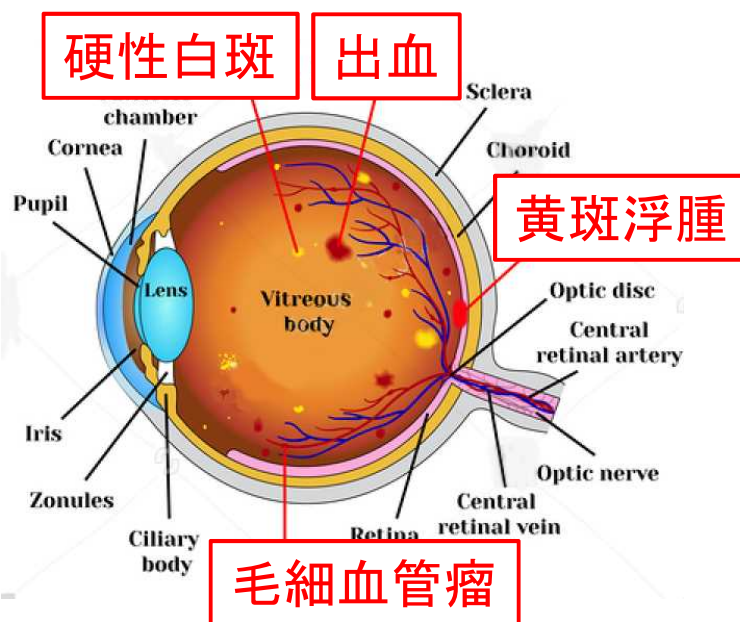
糖尿病網膜症とは

- 糖尿病三大合併症の一つであり、成人の失明原因の上位に位置する

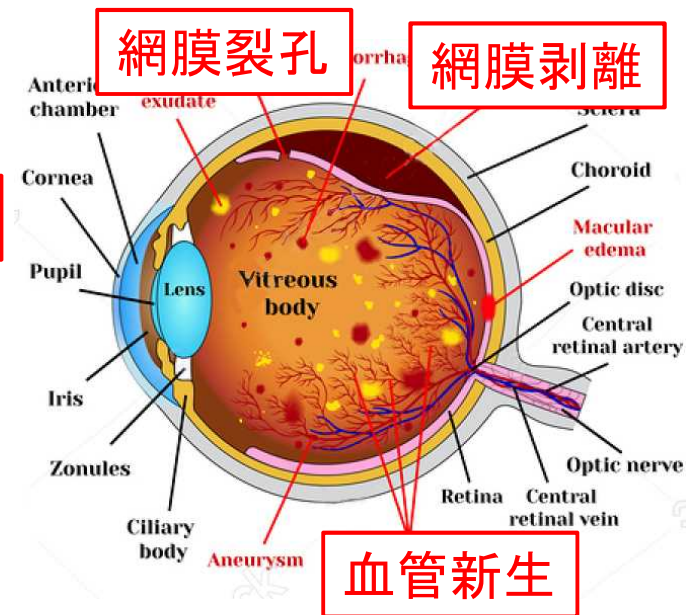
正常眼



非増殖性網膜症



増殖性網膜症



Shutterstock から引用(一部改変)

糖尿病網膜症の病態は網膜血管障害が基本であるが、その水面下で網膜神経変性がか起きている

治療の目標

- 血管病変の鎮静化
- 視機能そのものを司る神経細胞死の抑制

Smart and Human

常翔学園

摂南大学



糖尿病網膜症の有病率

- 我が国では約140万人が罹患
- 年間、約 3,000人が本疾患により失明
- 50～60年代では、失明原因第一位

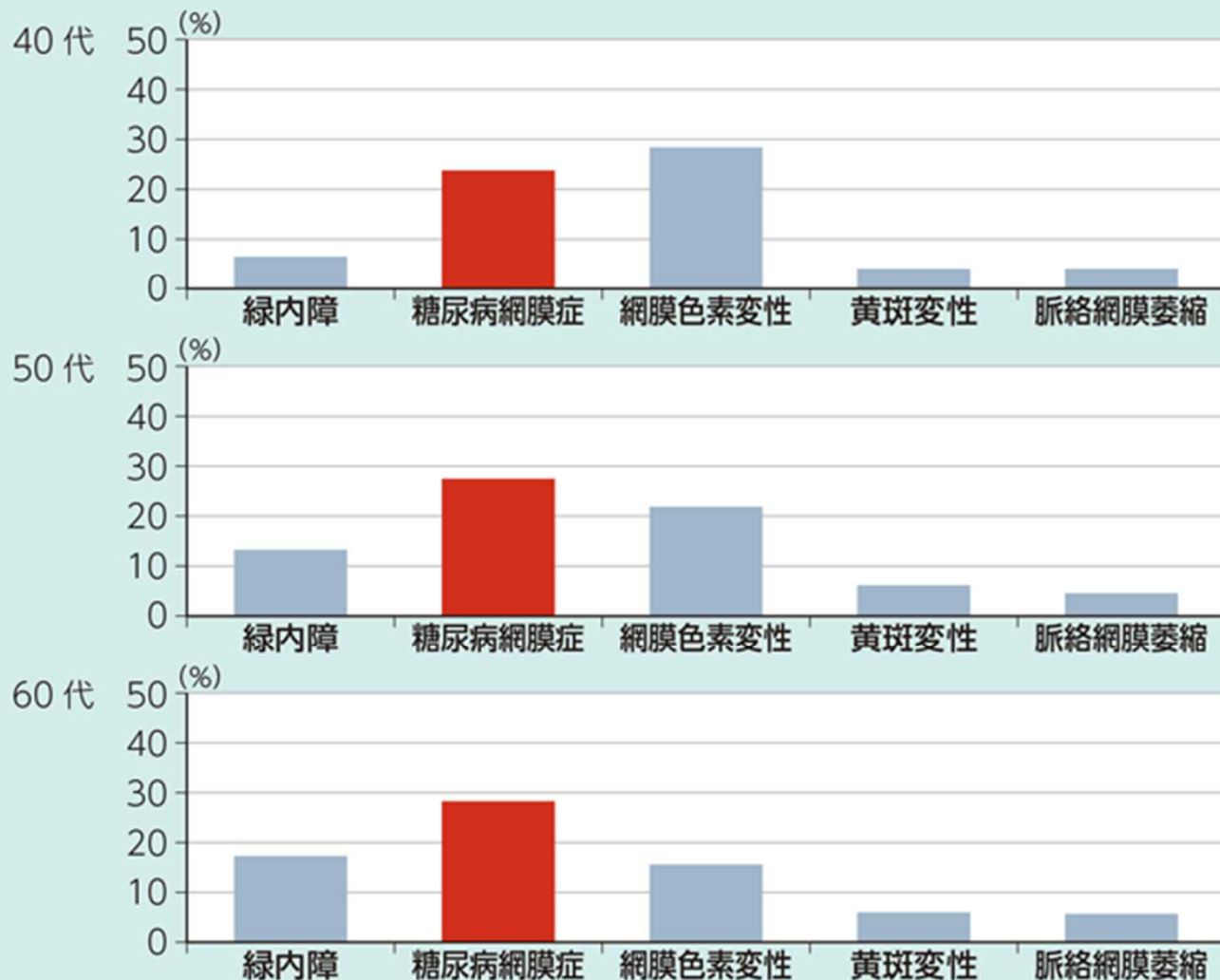
OCULISTA 2013; 8:1-5
岡畑純江ほか. 月間糖尿病 Vol.6
No.6(通巻64号) 2014年7月号 17p

Smart and Human

常翔学園

摂南大学 

●日本の成人における年齢別失明原因



日眼会誌 2014; 118: 495-501より改変

従来技術とその問題点

従来 of 糖尿病網膜症治療法

- ・ レーザー光凝固術
- ・ 硝子体手術
- ・ 抗 VEGF 抗体やステロイドの硝子体内投与

問題点

- ・ いずれの治療法も侵襲性が高い
- ・ 網膜の状態や視力を元に戻すわけではなく、失われた神経細胞を回復できない

視機能低下に直結する網膜神経細胞死を抑制する治療法が切望されている。侵襲性の低い投与方法で達成できれば、その臨床的貢献度は極めて高い。

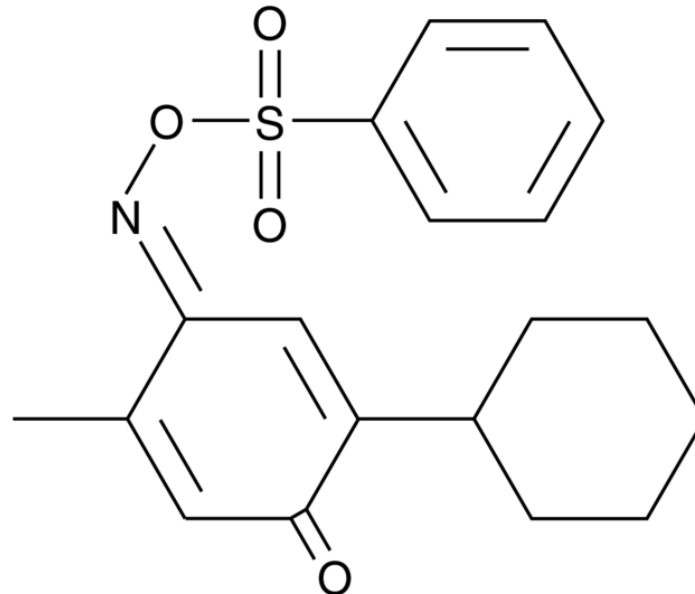
今回見出した網膜神経細胞保護作用を示す 強力な低分子アペリン受容体アゴニストの例

- 糖尿病モデルマウスで生じる網膜神経節細胞死に対する
apelinの保護作用

○柴垣 郁弥、石丸 侑希、鈴木 麻友、山室 晶子、吉岡 靖啓、前田 定秋

第134回日本薬理学会近畿部会 (2018.11)

ML-233



Smart and Human

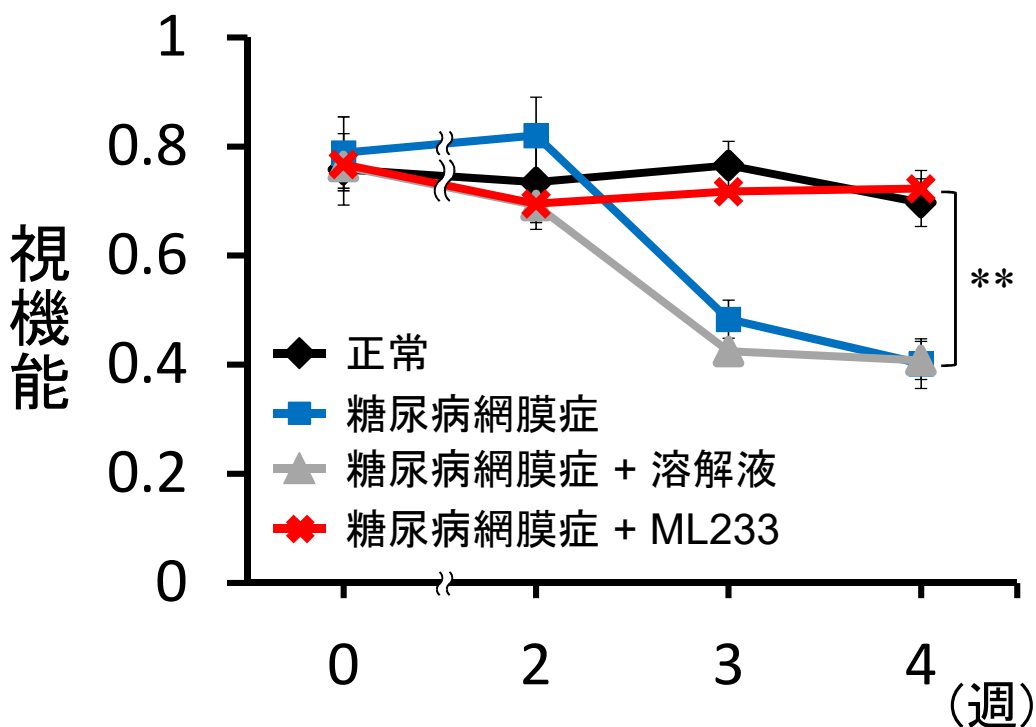
常翔学園

摂南大学 

アペリン受容体アゴニストの網膜神経保護作用

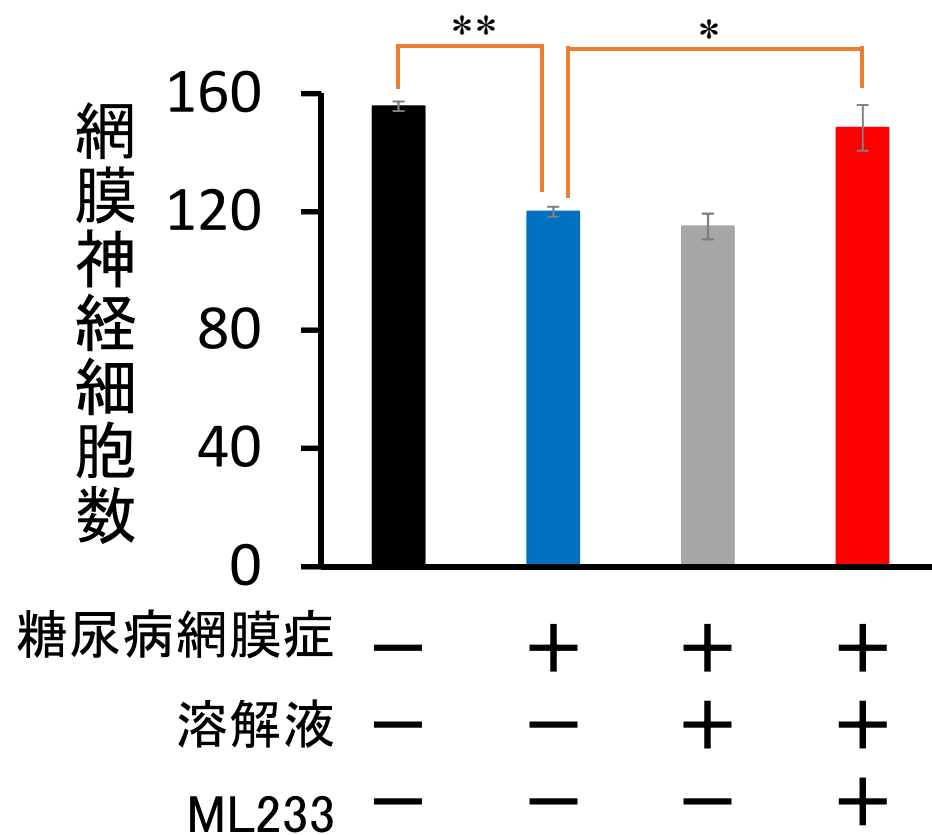
・視機能の評価

(網膜電図測定機により解析)



・網膜神経細胞の数

(網膜切片当たりの神経細胞数を計測)



ML233 (5 mg/kg) を 1 日おきに投与するだけで網膜神経細胞死を著明に抑制

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来の治療薬では達成できなかった網膜神経細胞死を強力に抑制
- 低侵襲な末梢投与により著効を示す
⇒ 侵襲的且つ専門性が高い硝子体内投与が必要がない(患者自身での薬物治療を可能とする)
- 新技術: 低分子化合物 ⇔ 従来技術: 生物学的製剤(抗 VEGF 抗体)
⇒ コストパフォーマンスに優れる
- 従来のアペリン受容体アゴニストと比較して、化合物の構造が単純且つアペリン受容体への選択性が高い
⇒ 合成が容易。従来の神経保護薬の候補であるカルパイン阻害剤と比べて副作用の点でより安全性が高い

想定される用途

- 糖尿病網膜症による視機能の低下の予防・治療
- 他の網膜神経変性疾患である緑内障や網膜色素変性症の予防・治療
- 中枢神経系(脳、脊髄)における神経変性疾患の予防・治療

Smart and Human

常翔学園

摂南大学



実用化に向けた課題

- 現在、腹腔内投与により著明な網膜神経保護効果を示すところまで開発済み。しかし、本化合物のADME（吸収、分布、代謝、排泄）に関する評価が未解決である。
- 今後、ADME についてのデータを取得し、より実用的な投与方法（経口投与、皮下投与など）で治療効果を確認する条件設定を行っていく。
- 上記の投与方法での効果が確認できれば、実用化に向けて、霊長類における効果および ADME を評価する必要がある。

Smart and Human

常翔学園

摂南大学



企業への期待

- アペリン受容体作動薬として様々な化学物質（合成、天然物質）が検討されている。眼科に特化した形で、糖尿病網膜症をはじめとする様々な疾患に有効な素材を共同で開発検討出来るパートナーを期待。
- 本学は様々な疾患モデルマウスと薬理作用についての病理学的解析、薬物動態などの解析を実施。様々な候補素材をご提供頂けるパートナー企業様を期待します。

本技術に関する知的財産権

- **発明の名称** : 網膜神経保護作用を有するアペリン受容体アゴニストを含有する医薬組成物
- **出願番号** : 特願2018-192861
- **出願人** : 学校法人常翔学園
- **発明者** : 石丸侑希、前田定秋、吉岡靖啓

Smart and Human

常翔学園

摂南大学



本課題に関する JST産学連携支援事業採択実績

- H23年度A-STEP FS探索タイプ「Apelinシグナル抑制による血管成熟化促進を介した虚血性網膜症治療法の開発」
- H25年度A-STEP FS探索タイプ「Apelinシグナル制御による網膜内機能的血管再生を目指した虚血性網膜症治療法の開発」
- H26年度A-STEP FS探索タイプ「緑内障における apelin-APJ systemの病態生理学的役割と創薬標的分子としての有用性」

お問い合わせ先

摂南大学

研究支援・社会連携センター

コーディネーター 古川 彰

TEL 072-800-1160

FAX 072-800-1161

e-mail SETSUNAN.Kenkyu.Shakai@josho.ac.jp

Smart and Human

常翔学園

摂南大学

