

博士論文要旨

網膜変性疾患に対する新規治療薬の探索と その作用機序に関する研究

今井 俊佑

中途失明原因の上位を占め、高齢化に伴い今後増加が予想される疾患である加齢黄斑変性や糖尿病黄斑変性症には効果的な治療法が十分に確立されていない。そこで、新たな治療薬を開発するための治療標的の探索を目的として、萎縮型加齢黄斑変性モデルであるマウス網膜光障害モデルを用いて、フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボン及びカルパイン阻害薬 SNJ-1945 の薬効評価を行った。また治療薬の作用機序解明を目的として、ヒト網膜微小血管内皮細胞 (HRMECs) を用いて糖尿病黄斑浮腫治療薬であるトリアムシノロンアセトニド (TA) を用いた研究を行った

1. 網膜光障害モデルにおけるラジカルスカベンジャーの網膜保護作用

萎縮型加齢黄斑変性症の病態を再現するマウス網膜光障害モデルを用いて、ラジカルスカベンジャーであるエダラボンの網膜保護作用と萎縮型加齢黄斑変性用における酸化ストレスの関連を検討した。エダラボンは、光照射によるマウス網膜視細胞のアポトーシス誘導を抑制し、網膜視細胞萎縮を抑制した。さらに、光照射による網膜機能の低下を抑制した。エダラボンの網膜保護作用は、光照射によって生じるマウス網膜視細胞中での 8-OHdG の発現上昇及び MAPKs のリン酸化を抑制したことによるものであった。網膜光障害モデルにおいてエダラボンは網膜保護作用を示すこと及び萎縮型加齢黄斑変性症の病態進行に酸化ストレスの関与が重要であることを明らかにした。

2. 網膜光障害モデルにおけるカルパイン阻害薬の網膜保護作用

マウス網膜光障害モデルに対してカルパイン阻害剤 SNJ-1945 も網膜保護作用を検討することで、萎縮型加齢黄斑変性におけるカルパインの関与及びカルパインが薬物治療の標的となり得るかを検討した。光照射によってマウス網膜中にカルパインの活性化が認められ、SNJ-1945 は光照射によるカルパインの活性化を抑制した。さらに、SNJ-1945 は、光照射によるマウス網膜視細胞のアポトーシス誘導を抑制し、網膜視細胞萎縮を抑制した。また、SNJ-1945 は、光照射によるマウス網膜機能の低下を抑制した。SNJ-1945 は、光照射によるカスパーゼ 3/7 の活性化を抑制した。マウス網膜光障害モデルにおいて、SNJ-1945 は網膜保護作用を示すこと及び萎縮型加齢黄斑変性症の

病態進行におけるカルパインの関与を明らかにした。

3. 網膜血管透過性に対するトリアムシノロンアセトニドの作用

ヒト網膜微小血管内皮細胞 (HRMECs) を用いて、トリアムシノロンアセトニド (TA) の作用機序の検討を行った。TA は、VEGF、TNF- α 及び IL-1 β による HRMECs 透過性亢進作用を抑制した。さらに、TA 単独で HRMECs 透過性を濃度依存的に低下させ、HRMECs 中の ZO-1 局在を変化させた。その作用はグルココルチコイド受容体を介した作用であった。TA は炎症性サイトカインによる網膜血管透過性亢進作用を抑制するだけでなく、ZO-1 の細胞膜への局在変化を促進することで網膜バリア機能を高めることを明らかにした。

本研究の結果より、萎縮型加齢黄斑変性の病態に酸化ストレス及びカルパインが深く関わっており治療標的となり得ること、またエダラボン及び SNJ-1945 は新規治療薬候補となり得ることが示唆された。TA は糖尿病黄斑浮腫に対して、抗炎症作用によって炎症性サイトカインによる透過性亢進を抑制するだけではなく、網膜のタイトジャンクションの機能を高めて疾患による透過性亢進を抑制していることが示唆された。

【略語】

HRMECs	: human retinal microvascular endothelial cells
IL-1 β	: interleukin-1 β
MAPKs	: mitogen activated protein kinases
8-OHdG	: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
TNF- α	: tumor necrosis factor- α
VEGF	: vascular endothelial growth factor

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	今井 俊佑 (兵庫県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 7 7 号
学位授与年月日	平成 3 0 年 9 月 2 5 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	網膜変性疾患に対する新規治療薬の探索とその作用機序に関する研究
論文審査委員	(主査) 五十里 彰
	(副査) 足立 哲夫
	(副査) 位田 雅俊

本論文は、萎縮型加齢黄斑変性症の病態解明及び治療候補薬の探索と糖尿病黄斑浮腫治療薬トリアムシノロンアセトニド（TA）の血管透過性に及ぼす作用に関して、薬理学的手法を用いて検討した成績をまとめたものである。マウスの網膜光障害モデルを用いて、フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンが光照射による酸化ストレスを抑制し、網膜視細胞萎縮を抑制することを明らかにした。さらに、カルパイン阻害薬である SNJ-1945 は、光照射による網膜中のカルパイン活性化を抑制することによって、網膜視細胞萎縮を抑制することを明らかにした。また、TA は、炎症性サイトカインによる血管透過性の亢進を抑制するとともに、タイトジャンクションタンパク質の局在を細胞膜へと変化させることによって血管透過性に寄与していることを明らかにした。

以上、本研究では萎縮型加齢黄斑変性症の病態に酸化ストレス及びカルパインが関与していることを明らかにし、エダラボン及び SNJ-1945 の治療薬としての有用性を示した。さらに、TA は、抗炎症作用とは異なる作用機序を有することを見出した。本論文は、萎縮型加齢黄斑変性症及び糖尿病黄斑浮腫の薬物治療に貢献しうる可能性を示唆しており、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。