

提供機関名	: 学校法人 帝京大学
研究責任者名、所属	: 谷津 智史、帝京大学 薬学部 薬物治療学研究室
連絡担当者名、所属	: 谷津 智史、帝京大学 薬学部 薬物治療学研究室
電話番号、Email	: 03-3964-1211、yatsu.tomofumi.ii@teikyo-u.ac.jp
機関管理番号（任意）	:

1. 業種・適用分野（基盤技術であれば活用分野、医薬・医療分野であれば疾患領域等）

加齢白内障

2. 研究・発明のタイトル

水晶体上皮細胞に対する細胞老化抑制剤としての側鎖フッ素化ビタミン D 誘導体群

3. 研究・発明の概要(本技術の特徴)

白内障は 80 歳以上ではほぼすべての人に認められる加齢白内障が大半を占める。国内では近年、地方都市において眼科医が減少している一方で、専門的知識を要する多焦点眼内レンズの使用が広まり、白内障治療は以前に比べて複雑化してきている。このような状況下で、従来どおり眼科医の手術のみに依存した対応には限界が生じつつある。さらに国際的に見ても、白内障は依然として失明原因の第一位であり、予防薬に対する需要は世界的に極めて高い。

現在、加齢白内障の主要な原因の一つとして水晶体上皮細胞の老化が挙げられている。細胞老化抑制作用を有する化合物は数多く報告されているものの、水晶体を標的とした研究報告は極めて限られている。代表的な細胞老化抑制剤であるラパマイシンについては、点眼投与により動物レベルで水晶体混濁抑制効果が示されているが、その効果は限定的である (J. Funct. Biomater. 2023, Wang, Y. et.al.)。また、ビタミン D が角膜上皮細胞などにおいて細胞老化を抑制することは報告されているものの、水晶体における有効性は示されていない。

以上のことから本研究開発では、我々が保有するビタミン D 誘導体群に水晶体上皮細胞老化抑制作用を見出すことで、白内障予防に資する新規治療薬候補となり得ると考え、本誘導体群の白内障への応用を目指した。その結果、本発明に含まれるいくつかの化合物に水晶体上皮細胞の老化抑制作用が認められた。今後、ex vivo および in vivo 評価系により、抗白内障薬の創出が期待できる。

4. 成果（公開可能な範囲内の研究データ、など）

ビタミン D 誘導体 35 種を用いて細胞老化の指標の一つである老化関連ベータガラクトシダーゼ (SA-β-GAL) の活性抑制を標的としたスクリーニングを行った。用いた細胞はヒト水晶体上皮細胞株 SRA01/04 細胞、細胞老化は H₂O₂ の二時間処理により誘導した。誘導後に各化合物で処理し、SA-β-GAL 活性により水晶体上皮細胞老化に対する作用を評価した。

その結果 KY-028 および KY-037 処理により SA-β-GAL 活性の抑制効果が認められた。一方で内因性の活性型ビタミン D である 1,25 (OH)₂ ビタミン D₃ では抑制効果が認められなかった (図 1)。

また老化により発現が増加する別の細胞老化マーカーである、γ-H2AX のタンパク質発現においても KY-028 および KY-037 処理により、老化誘導による発現増加を抑制した (図 2)。さらに、同様の方法で 35 種のビタミン D 誘導体のスクリーニングを実施したところ新たに 4 種のビタミン D 誘導体が SA-β-GAL 活性を抑制した。これらの化合物は細胞老化を抑制し白内障を抑制する可能性がある。

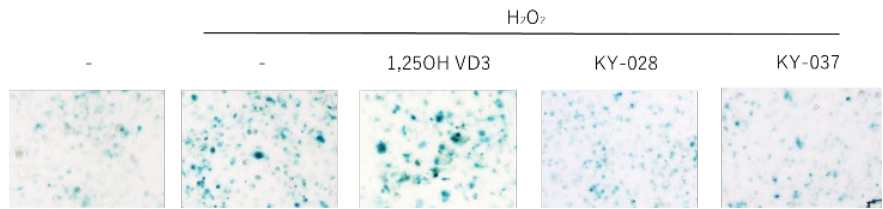


図 1. ビタミン D 誘導体の SA-β-GAL 活性抑制効果

ヒト水晶体上皮細胞株 SRA01/04 細胞を播種し翌日、200 μM H₂O₂ で二時間処理した。PBS で洗浄後 1 μM 各ビタミン D 誘導体で処理し、3 日後に SA-β-GAL 染色法により SA-β-GAL 活性を評価した。

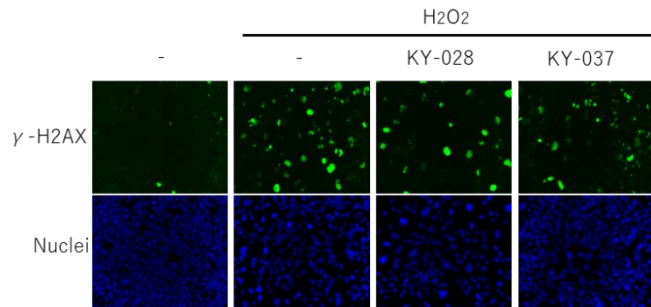


図 2. ビタミン D 誘導体の水晶体上皮細胞老化抑制効果

ヒト水晶体上皮細胞株 SRA01/04 細胞を播種し翌日、200 μM H₂O₂ で二時間処理した。PBS で洗浄後 1 μM の各ビタミン D 誘導体で処理し、4 日後に免疫蛍光染色法によりγ-H2AX のタンパク質発現を評価した。

5. 今後の研究・開発予定

Ex Vivo 評価の後に点眼化、in vivo 評価を実施、点眼製剤化の特許を取得する。

6. 本技術の特徴、企業へアピールしたい点（具体的に記載してください）

白内障は日本国内では眼内レンズでの装填で対応しているが、眼科医の減少に伴い、郊外では手術までの実施に期間を要することも増えている。また、白内障はいまだに世界の失明原因第一位であり、非常に大きな市場にある。細胞老化に対する治療薬は全身性に効果を示すものが開発されているが承認された例はない。また白内障に対する薬剤の開発は非常に限定的である。

本発明はビタミン D 製剤であるため血中カルシウム濃度の上昇が副作用として懸念される。しかしながら、点眼製剤という局所に用いる製剤であるため、そのリスクは極めて低い。

またドラッグデリバリーの観点から、水晶体への薬物移行する比率は非常に低い。そのため、より低濃度で効果が得られる化合物が求められているが、既存の研究シーズでは数十μM～数μMの濃度が必要である。そのため、わずか1 μMという低濃度で作用を示す本化合物は今後製剤化において他の化合物に対して非常に優位である。

以上のことから、本発明は、市場性が高い領域である白内障治療薬の領域において、低リスクで使用可能な白内障治療薬の開発につながる、画期的なシーズである。

希望する提携の種類	共同研究・ライセンス
特許出願の有無のみ	有
関連特許出願の有無	有
学会発表・論文投稿の有無・予定	有
共同研究の有無	有