

氏 名	いの うえ たつ や 井 上 達 也
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学位記番号	論 農 博 第 2470 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Physiological study on a new anti-glaucoma drug, CS-088. (新規緑内障治療薬 CS-088 の生理学的研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 大 山 莞 爾      教 授 矢 崎 一 史      教 授 吉 川 正 明

### 論 文 内 容 の 要 旨

緑内障は先進国における主要な失明原因の一つであり、本邦では40歳以上の約30人に1人発症する。視神経に障害をきたし、緑内障特有の視野欠損を主な病状とする。緑内障は高眼圧緑内障と正常眼圧緑内障の2つに大別され、前者は眼圧が、後者は眼血流障害が病態に寄与する原因と考えられている。これらに対する治療としては、薬物（主に点眼剤として）、レーザー治療法を用いた手術などが用いられ、いずれも眼圧下降を目指すものであるが、効果は病態進行を遅延させる程度のもので、必ずしも病気を根治するものではない。

本論文はアンジオテンシン II (AII) 受容体拮抗剤である CS-088 の、抗緑内障効果及びその作用メカニズムについて解析を行なったものである。AII は 8 アミノ酸よりなる生体内ペプチドであり、全身においては血管収縮に伴う血圧上昇などの生理作用を示す。一方、AII の眼組織における役割に関してはほとんど解明されていない。CS-088 は AII 受容体サブタイプのうち I 型 (AT<sub>1</sub>) に対する特異的な拮抗剤である。

以下に本論文の要約を記す。

1. まず CS-088 の眼圧に対する作用の解析を行なった。2 種類の緑内障モデルウサギを用いた解析の結果、CS-088 は単回ないし反復投与により眼圧を下降させた。また CS-088 は房水産生、経シュレム管房水流出には作用を示さず、経ぶどう膜-強膜房水流出に対しては約17%の促進効果を示した。よって CS-088 の眼圧下降メカニズムは、ぶどう膜-強膜経路における房水流出の促進によることが示された。なお実験では CS-088 を点眼により投与したため、化合物の一部は鼻涙管を通して、全身循環へと吸収されてしまった可能性がある。そこで化合物を眼組織に対してより特異的に作用させるために、以下の実験では化合物を眼内に直接注入することで実験を行なった。

2. AII のぶどう膜-強膜経路における生理的役割を解明する目的で解析を行なった。実験では、アンタゴニスト (CS-088) 及びアゴニスト (AII) を眼内投与後、系に対する影響を調べ、さらに、実験系の調節部位である毛様体筋の受容体解析を行なった。結果は、① CS-088 は房水流出を24%増加させた。② AII は流出を抑制し、作用は AT<sub>1</sub> 依存的であった。③毛様体筋における AII 受容体は、AT<sub>1</sub> サブタイプが主であった。以上の一連の結果より、AII は AT<sub>1</sub> を介してぶどう膜-強膜経路に対して抑制的に作用していると考えられた。一方、CS-088 投与時にはこの抑制が解除されるため、房水流出が増大し、眼圧を下降させたと推察された。

3. CS-088 の正常眼圧緑内障に対する効果の検討を行なった。正常眼圧緑内障では眼血流障害が病態に寄与し、これには血管収縮ペプチドであるエンドセリン (ET)-1 の関与が示唆されている。そこで ET-1 を用いたウサギ眼血流障害モデルにおいて解析を行なった結果、CS-088 は血流改善作用を示した。続いて CS-088 の血流改善効果に関して作用メカニズムの解析を行なったところ、視神経乳頭部血流に AII が関与しており、血流を低下させる方向で作用していることが示唆された。CS-088 は AII の本作用に対して拮抗することで、血流改善効果を示したものと推察された。

## 論文審査の結果の要旨

緑内障は先進国の主要な失明原因の一つであるにも係らず、現在の治療薬は十分な効果を發揮しているとは言えず、新規のメカニズムを持つ治療薬を開発することが強く求められている。本論文はAT<sub>1</sub>受容体拮抗剤CS-088の新規薬理作用である抗緑内障効果について、生理学、薬理学といった観点から検討したものである。

本論文の評価される点は、以下のとおりである。

1. AT<sub>1</sub>受容体拮抗剤であるCS-088が点眼で眼圧下降効果を發揮しうることを示した意義は大きい。本知見をもとに現在臨床治験が進行中であり、これはAII阻害剤を緑内障治療に対して用いる世界初の試みである。AT<sub>1</sub>受容体拮抗は、既存の緑内障薬にはない新規の薬理作用であり、患者にとっては治療の選択肢が広がるという絶対的に重要な意義を持つ。(実際の緑内障治療の現場では、既存の緑内障薬による効果の減弱、耐性がしばしば問題となっている。)さらに本論文では眼圧下降メカニズムに関する詳細な解析を行っており、ぶどう膜-強膜房水流出の促進がそのメカニズムであると解明された。最近の薬剤開発においては、作用メカニズムが解明されていることは必須の条件であり、その点においても評価される。

2. 以上はCS-088の側から見た解析であるが、逆の観点から、即ち、AIIが生理レベルでどういう作用を持つのかといった考えに基づく解析も行なわれた。結果として示されたAIIの作用は、AIIの毛様体筋におけるAT<sub>1</sub>受容体へ結合、房水流出抑制という新規の生理作用であった。AIIの機能は眼組織においては未知であったが、今回初めてその一部が明らかにされたわけである。今回の研究が突破口となっており、今後更なる研究の発展が期待される。

3. 現在の主要な緑内障薬は第1の危険因子である眼圧の下降をターゲットとしているが、本論文では第2の危険因子である眼血流にも焦点を当てて解析を行なっている。この結果、CS-088は眼血流に対しても有益な作用を併せ持つことが示されたが、このことは化合物の治療効果に大きく貢献すると考えられる。さらに血流改善のメカニズムについて、段階を踏んで注意深くその解析が行なわれている。結論として、AIIが眼血流に対して負に作用していることが示され、CS-088はAIIの作用に拮抗する結果、血流改善を示したと考えられた。AIIの眼血流に対する作用は、今回の研究で初めて明らかにされたものである。このことは、今後緑内障治療においてAIIの血流作用をターゲットとした治療薬の開発が可能であることを示しており、緑内障治療への貢献は非常に大きい。

本研究における生理学的、薬理的解析は、*in vivo*の実験を主体としたものである。*In vivo*の実験操作は煩雑でその遂行には困難さを伴うが、代わりに得られる結果は生体の複雑な生理反応の全てを反映するもので、データの価値は高い。敢えて困難な手法を用い、生体の真の現象を解明しようとした本研究は高く評価できる。

以上のように、本論文は、CS-088の新規薬効としての眼圧下降作用を明らかにしたものである。また、そのメカニズムがぶどう膜-強膜房水流出経路の促進であることも解明している。さらに、CS-088は眼血流改善作用を併せ持つことも示しており、CS-088が緑内障治療薬として理想的な特徴を持つことを見出した点は高く評価され、生化学、生理学、薬理学に寄与するところが大きい。のみならず、AIIの眼組織における役割の一つとして、ぶどう膜-強膜房水流出に対する作用を明らかにしており、医学にも貢献するものである。

よって、本論文は博士(農学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成15年1月17日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士(農学)の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。