

エピジェネティックな視点からの網膜症治療薬の開発



University of Fukui

沖 昌也¹⁾²⁾, 中西 健悟¹⁾, 鈴木 孝禎³⁾, 高村 佳弘²⁾⁴⁾, 稲谷 大²⁾⁴⁾

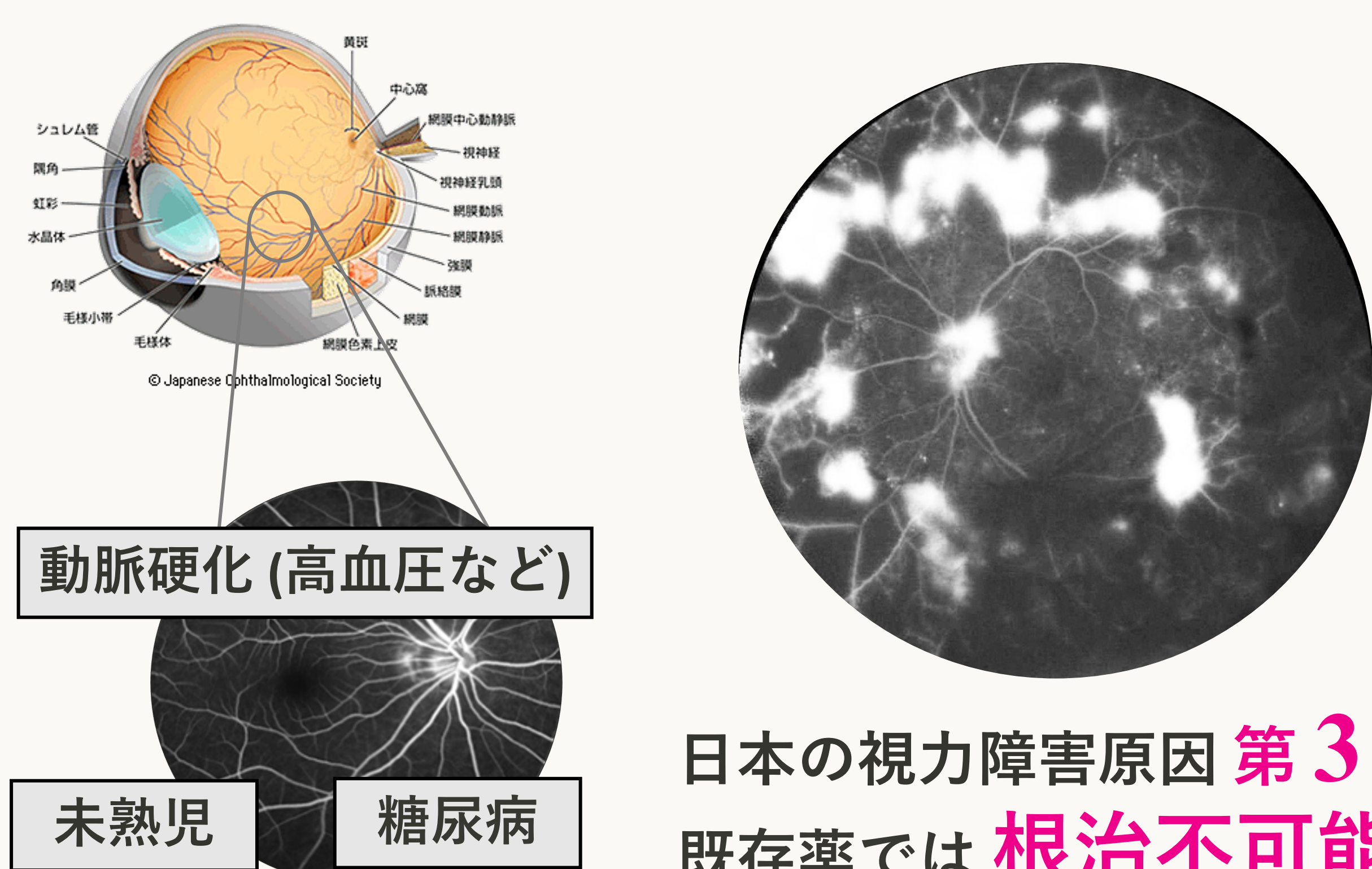
- 1) 福井大学大学院工学研究科 産業創成工学専攻 生物化学研究室
- 2) 福井大学 ライフサイエンスイノベーションセンター
- 3) 大阪大学 産業科学研究所 複合分子化学研究分野
- 4) 福井大学 医学部 眼科学教室

沖 E-mail: ma4sa6ya@u-fukui.ac.jp TEL(0776)27-8640

網膜症は虚血が原因で異常な血管が発生し、重篤な視力障害を引き起こす。現在、本疾患の治療は血管新生に必須である血管内皮増殖因子 (VEGF) を標的とした抗 VEGF 薬を投与することにより、異常血管の発生を抑え込む治療が一般的である。しかし、既存薬は血管新生そのものを抑制し、虚血領域の回復は見込めず、新規治療薬の開発が望まれている。当研究室では、**エピジェネティックな視点**に基づき網膜症新規治療薬の開発を目指している。

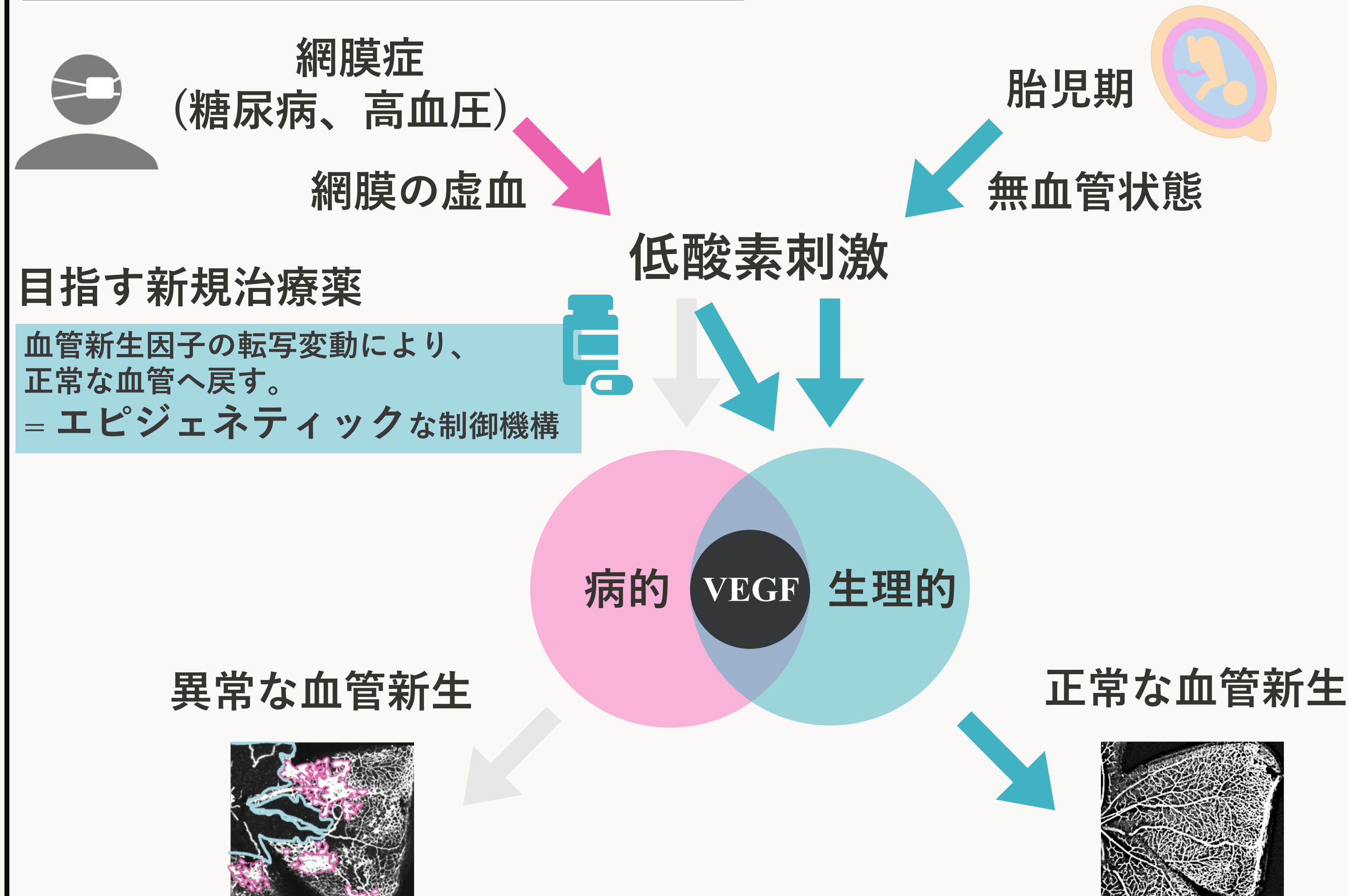
網膜症とは

網膜の**虚血**が原因で起こる**血管新生**により重篤な視力障害をきたす疾患

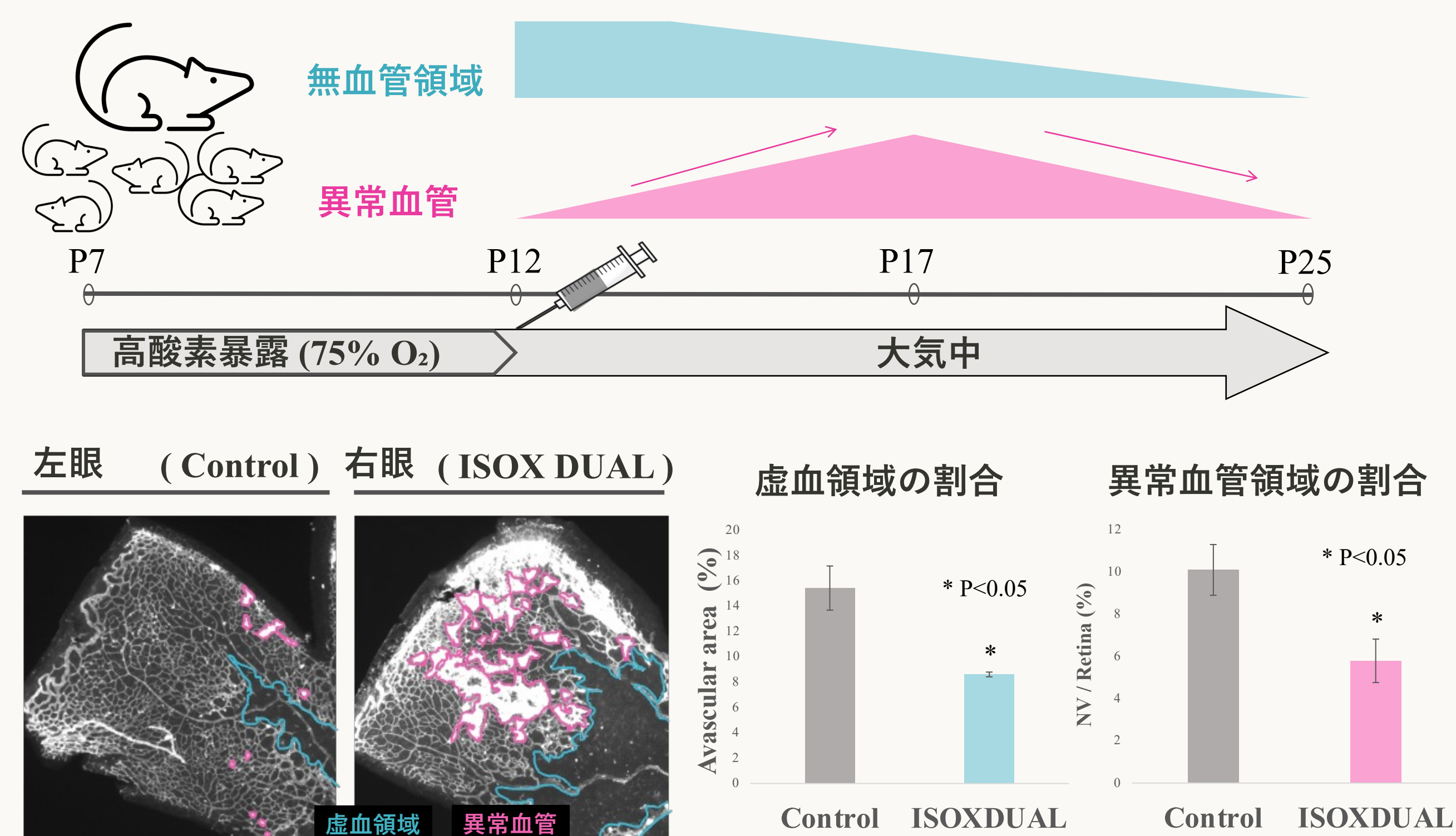


日本の視力障害原因 **第3位**
既存薬では **根治不可能**

研究仮説・創薬コンセプト

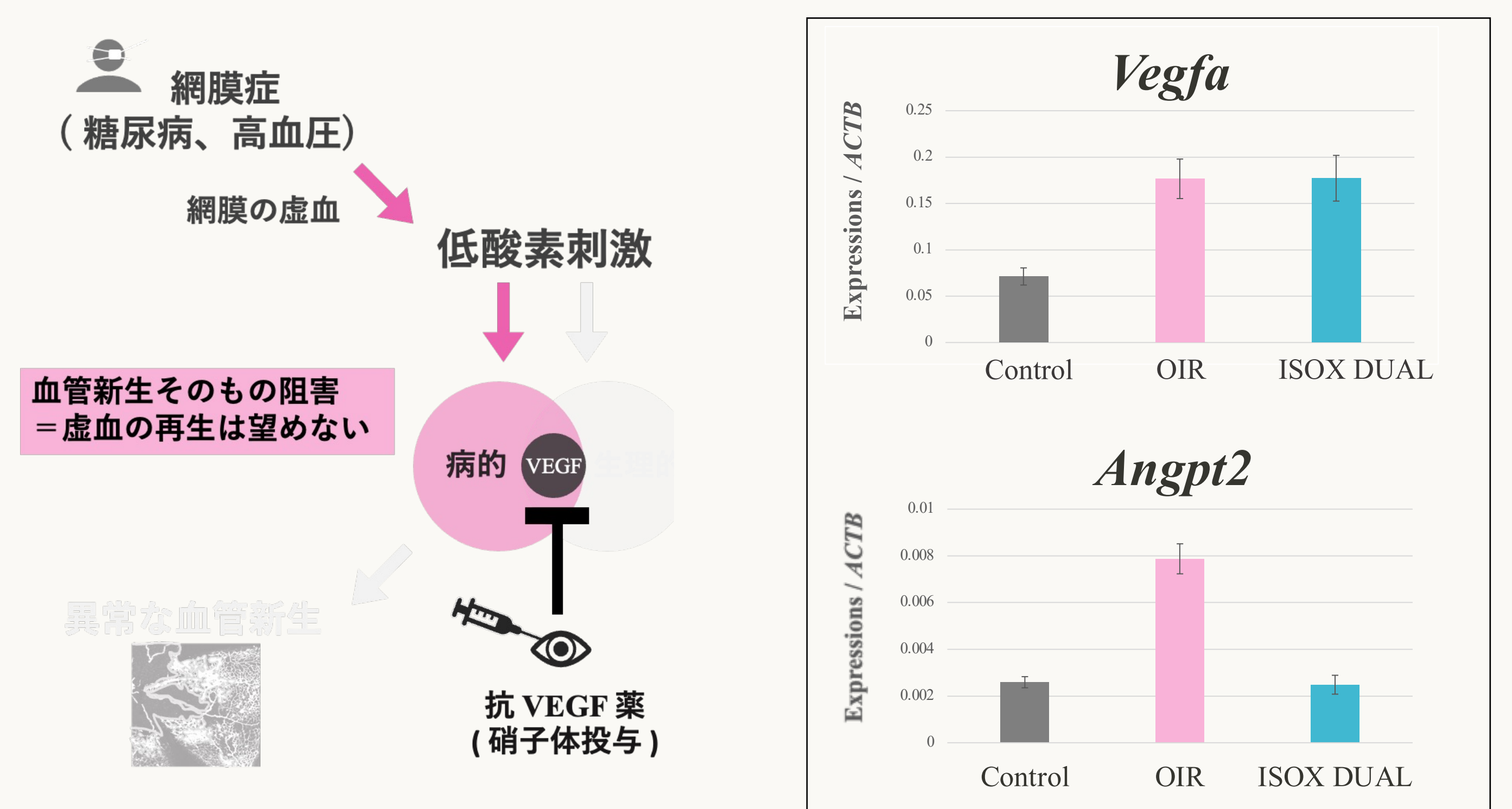


ヒストンアセチル酵素阻害剤投与での治療効果



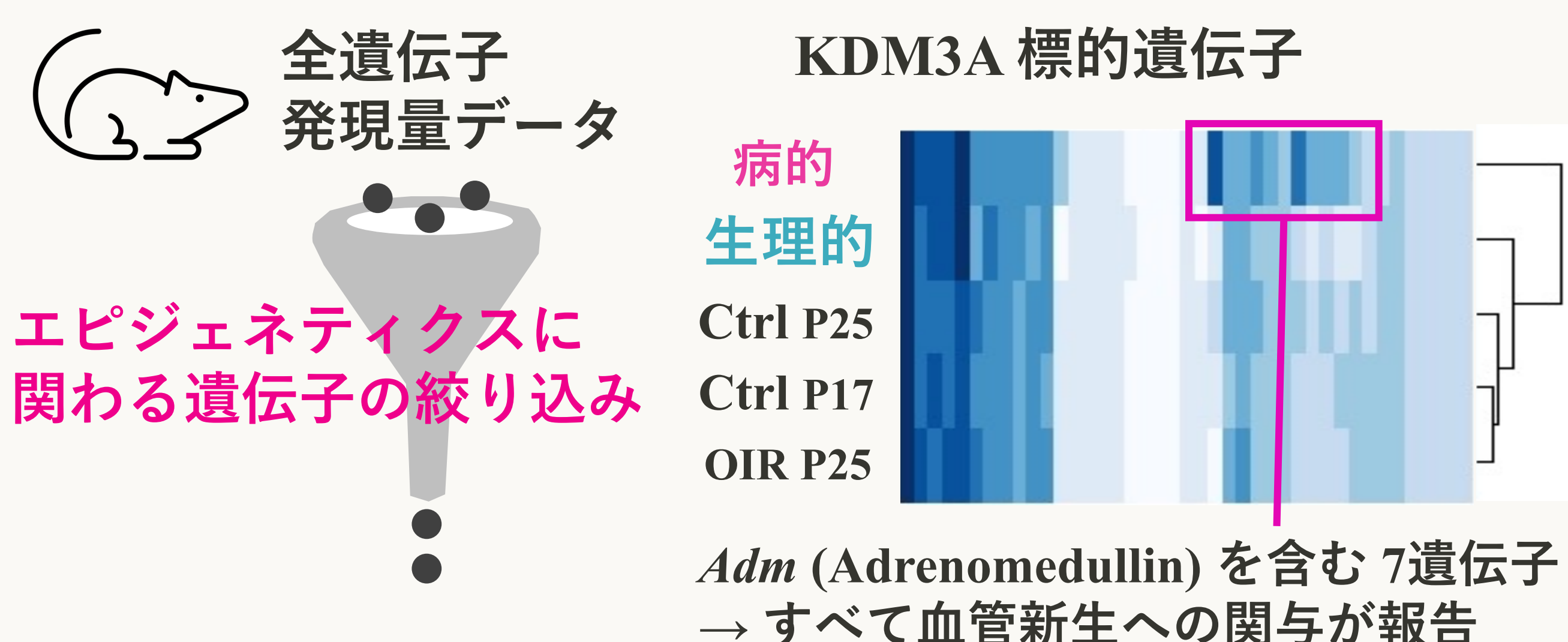
網膜症モデルマウス (OIR) を用い、薬剤投与の実験を行なった。HAT 阻害剤である ISOX DUAL で異常血管と虚血領域を優位に減少させた。

Vegf を阻害することなく治療効果を確認



今回、用いた ISOX DUAL の投与によって *Vegfa* の発現量は変動していない。網膜症根治には、*Angpt2* + α の因子の阻害が重要である。

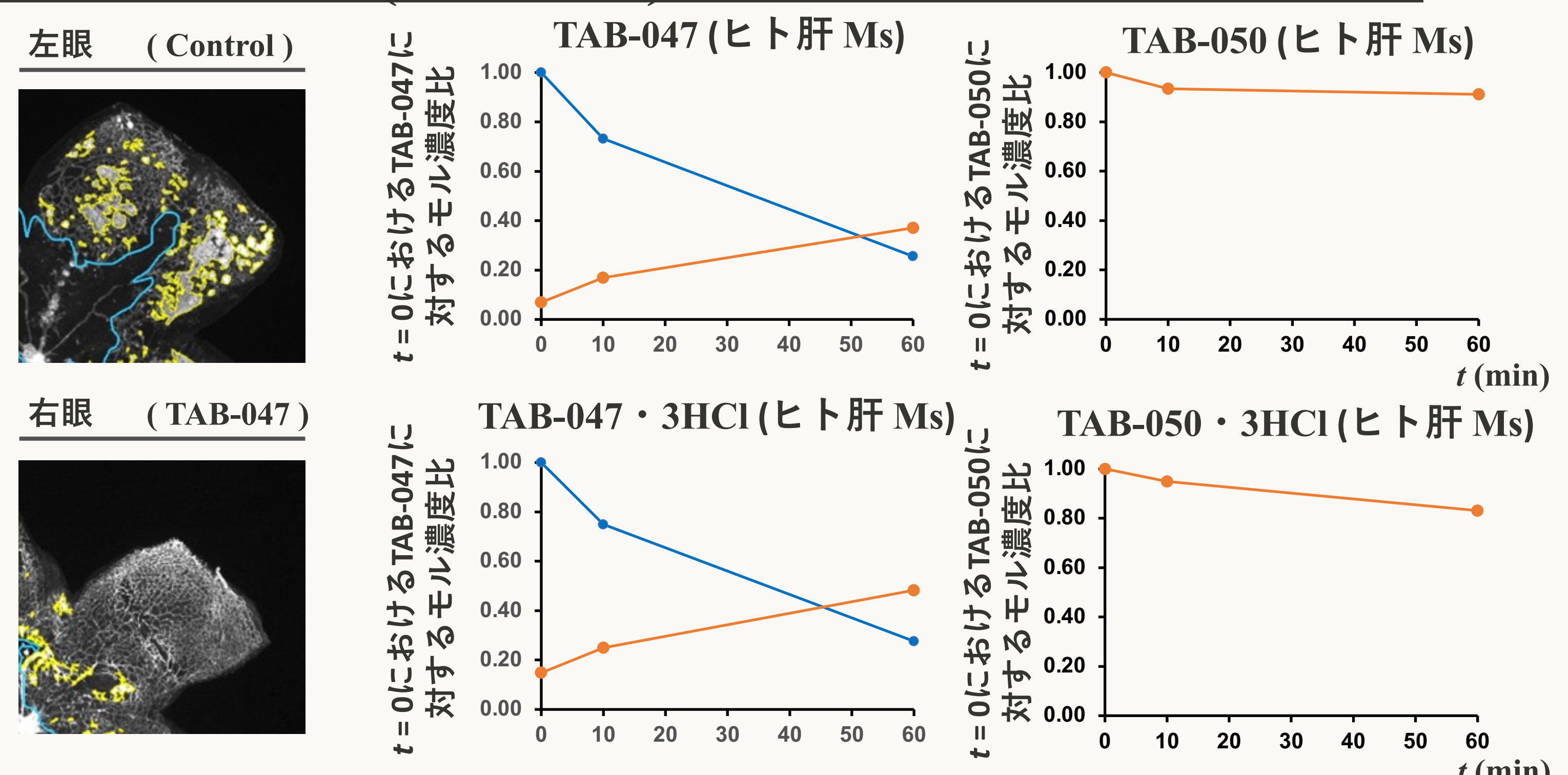
ヒストン脱メチル化酵素は病的状況で活性化



ヒストン脱メチル化酵素 KDM3A の標的遺伝子群は**病的状況でのみ発現が誘導**される

マイクロアレイ解析より、KDM3A が病的状況でのみ活性化されることが確認できた。また、KDM3A 標的遺伝子の中で Adm など血管新生因子が病的状態で変動していた。

新規化合物 (TAB-047) の治療効果および安定性



KDM3A を特異的に阻害する TAB-047 は OIR に対して、治療効果を及ぼした。また、TAB-047 から代謝される TAB-050 は生体内で安定性が高い。そのため、TAB-047 の代謝物が細胞内で長時間薬効性を示すことが期待できる。