

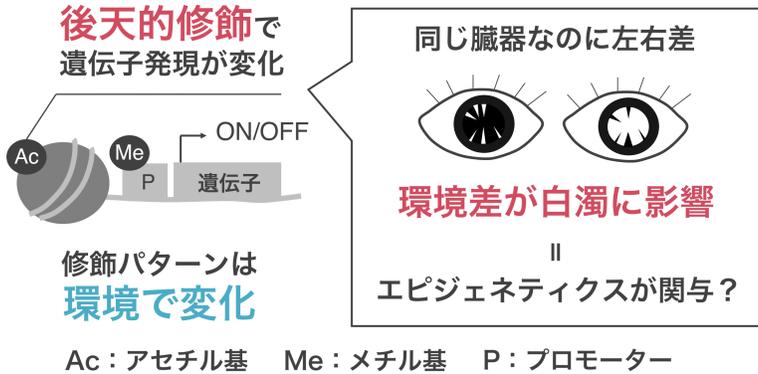
エピジェネティックな視点からの 白内障治療薬開発

沖 昌也^{1,2}、高嶋 優¹、山村 俊貴¹、高村 佳弘^{2,3}、稲谷 大^{2,3}

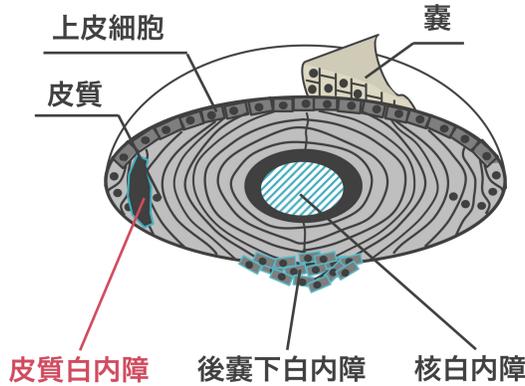
¹福井大学大学院 工学研究科 生物応用科学講座 生物化学研究室 ²福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター ³福井大学 医学部 眼科学教室

白内障とは水晶体が混濁し視力の低下や失明を引き起こす眼の疾患である。現状、白内障の詳細な発症メカニズムは明らかになっておらず、治療薬は開発されていない。白内障は左右の眼で進行度が異なることから、当研究室では**エピジェネティクス**が白内障に関与するのではないかと考えた。そして、白内障の中でも発症初期の**皮質白内障**をターゲットとし、*ex vivo* モデルを用いた薬剤のスクリーニング、モデル動物を用いた解析、ヒトサンプルを用いた解析を行い白内障発症メカニズムの解明及び白内障治療薬の開発を目指している。

エピジェネティクスとは



水晶体の構造



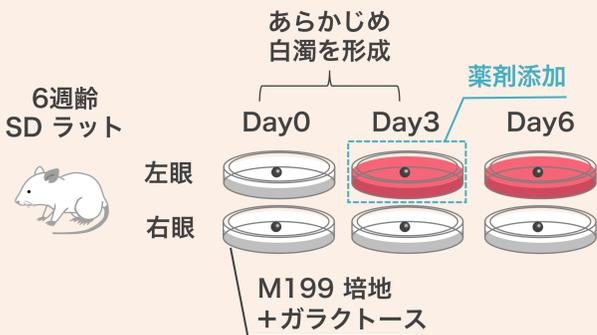
白内障は水晶体の混濁部位により様々な種類に分類される

一般的な白内障の進行順

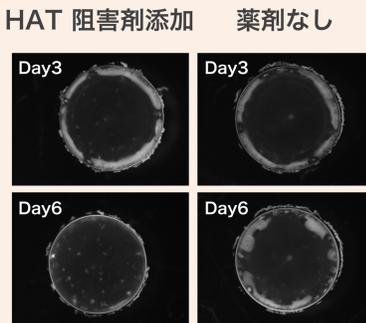


ex vivo モデルを用いた薬剤のスクリーニング

ガラクトース誘導白内障モデルの概要



ヒストンアセチル化酵素 (HAT) 阻害剤による糖白内障治療効果



治療サンプルのマイクロアレイ解析で下流因子を探索し、同様の治療効果が見られた薬剤18種

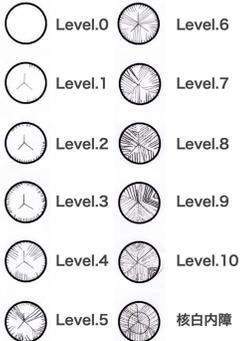
HAT 阻害剤 ■ TH1834 ■ C646 + CPTH2 ■ CBP30 + CPTH2	ATM 阻害剤 ■ KU55933 ■ AZD0156 HIF-1 阻害剤 ■ 2-Methoxyestradiol ■ YC-1 ■ Bavachinin	(Other) ■ グルタミン酸 ■ ピルビン酸 ■ A922500
PPAR agonist ■ Rosiglitazone ■ Bezafibrate ■ Fenofibrate ■ Ciprofibrate ■ Gemfibrozil	mTOR 阻害剤 ■ Sirolimus ■ Everolimus	

モデル動物を用いた解析



薬剤点眼実験の方法

- 1日に12回点眼を3日間実施
- 皮質混濁の進行を10段階で評価



Rosiglitazone による ICR 皮質白内障抑制効果

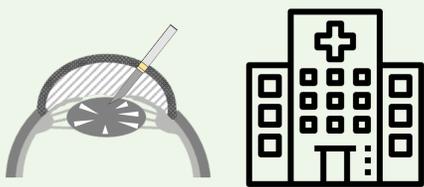
眼	点眼開始 点眼終了					
	Day50	Day52	Day54	Day57	Day57	Day60
Rosiglitazone	1	1	1	1	2	2
Control	0	1	2	3	6	6

Day 54 Day 57 Day 60
Rosiglitazone Control

様々なアプローチからの ICR 白内障メカニズム解明

- 次世代シーケンサーによる変異点解析
- マイクロアレイ解析による変動遺伝子調査
- *ex vivo* 実験による薬剤スクリーニング
- 切片作製による組織学的調査
- PK 試験による薬物移行動態測定

ヒトサンプルを用いた解析

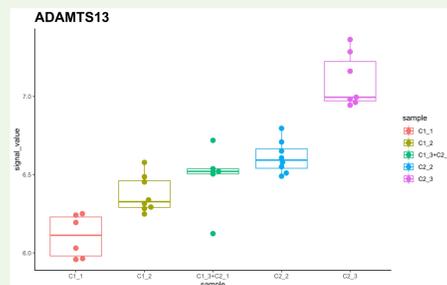


白内障手術を受けた方の水晶体を医学部から提供
→ 網羅的遺伝子発現解析法であるマイクロアレイ解析

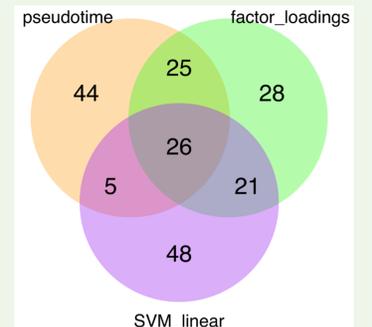
ヒトサンプル解析の課題

- 得られる RNA 量が少量
→ 発現プロファイルを損なわず RNA を増幅し、水晶体 1 つ 1 つについて解析可能にした
- 膨大なデータの解析
→ 情報学の知見や適切なデータクレンジングにより有益なデータの抽出を可能にした

皮質白内障初期に段階的に発現変動する遺伝子の同定



3つの解析法を比較することで白内障バイオマーカーを選定



【 特許 】

- 6923917 「白内障の予防剤および治療剤、ならびに、これらを製造するためのHIF経路阻害剤の使用」
- 6964864 「白内障の誘導方法、白内障のモデル生物、白内障の予防剤ならびに治療剤のスクリーニング方法、および、白内障誘導剤」
- 7007559 「白内障の予防剤および治療剤、並びに、これらを製造するための、DNA損傷に応答するシグナル伝達経路を阻害する阻害剤の使用」
- 7033317 「白内障の予防剤、治療剤、およびこれらを製造するためのHAT阻害剤の使用」
- 7253805 「白内障の予防剤および/または治療剤、白内障の予防および/または治療のための医薬組成物、ならびにこれらを製造するためのPPAR活性化剤の使用」

【 投稿論文 】

- Kanada F et al., Histone acetyltransferase and Polo-like kinase 3 inhibitors prevent rat galactose-induced cataract. *Sci Rep.* (2019)
- Nagaya M et al., Atm inhibition decreases lens opacity in a rat model of galactose-induced cataract. *PLoS One.* (2022)
- Nagaya M et al., Histone acetyltransferase inhibition reverses opacity in rat galactose-induced cataract *PLoS One.* (2022)
- Yamaoka R et al., Analysis of cataract-regulated genes using chemical DNA damage induction in a rat *ex vivo* model. *PLoS One.* (2022)

【 連絡先 】

〒910-8507
福井県福井市文京3-9-1
福井大学 学術研究院 工学系部門
生物応用化学講座 生物化学研究室

教授
沖昌也
TEL : 0776-27-8640 (内線4617)
E-mail : ma4sa6ya@u-fukui.ac.jp