



Title	新規眼圧下降薬としてのエタクリン酸誘導体に関する研究
Author(s)	島崎, 敦
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49176
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	しま 島 ざき 崎 あつし 敦
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 3 2 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	新規眼圧下降薬としてのエタクリン酸誘導体に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中川 晋作 (副査) 教 授 八木 清仁 教 授 今西 武 教 授 松田 敏夫

論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

緑内障とは、何らかの原因で視神経が障害されることによって眼底に特徴的な異常がみられ、視野が欠損していく疾患である。緑内障の治療は眼圧下降作用を有する点眼薬および内服薬によって眼圧をコントロールする事が主であり、長期に渡り眼圧を低く保つことが重要である。しかしながら、既存の眼圧下降薬は、単剤では眼圧をコントロールしきれないことが多く、複数の眼圧下降薬が併用して投薬されている場合が多い。近年、線維柱帯を構成する細胞の形態を変化させる薬剤は、房水の流出抵抗を低下させることにより、強力且つ持続的な眼圧下降作用を示すと期待されている。著者らの研究グループは、ループ利尿薬として知られるエタクリン酸（ECA）の有する細胞骨格変化作用に伴う眼圧下降に着目し、その誘導体の創製および薬理作用について検討した。さらに、ECA の課題であった安全性向上に繋がる誘導化を試み、成果を得た。

ECA 誘導体の創製

ループ利尿薬である ECA は眼圧下降作用を示す用量において細胞毒性を示し、角膜混濁または角膜浮腫を誘発するため点眼薬としての開発は断念されている。そこで、ECA の化学構造を修飾する事により薬効と毒性の分離を試みた。 α β 不飽和カルボニル構造を基本として置換基の導入を行い、32 化合物を合成し、構造活性相関を検討する指標として期待薬効を線維柱帯細胞形態変化により、細胞毒性を MTS アッセイ法によって検討した。

検討の結果、アクリロイル骨格の構造変換により細胞形態変化作用および細胞毒性がともに消失したことから、アクリロイル骨格が活性発現に必須構造であることが明らかとなった。また、アクリロイル骨格の 2 位へのフェニル基の導入により、細胞毒性の増強があるものの、著しい細胞形態変化作用の増強が見られた。特に SA9000 は ECA に比べ、細胞変化作用は約 100 倍の高い活性を示し、10 倍以上の安全域を有していた。このことから、構造の最適化により薬効と毒性の分離は可能であることが示唆された。

ECA 誘導体の *in vivo* 眼圧評価系における効果

強力かつ安全域の広い SA9000 の示す線維柱帯細胞の形態変化作用が、実際に眼圧下降作用に繋がるかを確認した。また、眼圧下降作用が得られる濃度域での角膜障害性を検討し、*in vitro* で確認された安全域の拡大が *in vivo* においても反映されているかの検討を行った。さらに、SA9000 の有する眼圧下降作用の機序解明を目的に ECA の有する

Na⁺/K⁺/Cl⁻ 共輸送体への影響について検討するとともに、42 の受容体および酵素に対する薬理作用についても検討し、標的分子の解明を試みた。

検討の結果、SA9000 は前房内投与により、ネコおよびサル normally 正常眼圧を有意に下降させた。さらに、前房内での濃度換算で 2 倍の用量においてもウサギの角膜上皮および内皮に影響を及ぼさないことから、1 mM における薬効と毒性の乖離が示された。また SA9000 の眼圧下降作用の作用機序としては、SA9000 の Na⁺/K⁺/Cl⁻ 共輸送体阻害性は ECA に比べ減弱しており、Na⁺/K⁺/Cl⁻ 共輸送体を介する作用ではない事が示唆された。加えて、炭酸脱水素酵素やプロテインキナーゼ C といった眼圧との関係性が報告されている分子を含む 42 の受容体および酵素に対しても影響を及ぼさなかったことから、SA9000 の眼圧下降作用はどの既存薬とも異なる新しい機序を介している可能性が示唆された。

ECA 誘導体の角膜障害性軽減に関する検討

ECA の誘導化により得られた SA9000 は、in vitro 評価系において線維柱帯細胞の形態変化作用が向上し、安全域が拡大していることが示された。さらに、SA9000 は前房内投与によりネコおよびサルの眼圧を強力に下降させ、また、眼圧下降作用が得られる濃度でウサギ角膜に対して障害性を示さなかったことから、in vitro での結果と同様に、in vivo においても薬効が確認されるとともに安全性の向上が示された。そこで、臨床投与経路である点眼による SA9000 の眼圧下降作用を確認するとともに、点眼薬応用に課題となる角膜透過性の向上を目的に更なる誘導化を試みた。

検討の結果、SA9000 は前房内投与により眼圧下降作用を示し、このとき角膜障害性は認められなかった。しかしながら、点眼投与においては有意な眼圧下降は認められず、軽度の角膜混濁が観察された。そこで、点眼薬応用を目的として SA9000 をオキシム誘導化した SA12590 を創製した。SA12590 は、点眼投与により強力な眼圧下降作用を示し、SA9000 と比較して角膜上皮障害も著しく改善されていた。このような SA12590 の特徴は、SA9000 からの SH 反応性の低減が影響していると推察した。

結 論

ECA の有する細胞骨格変化作用に伴う眼圧下降に着目し、その誘導体の創製および薬理作用について検討するとともに、課題であった安全性向上に繋がる誘導化を試みた。その結果、in vitro において安全域が最も広い SA9000 を見出すとともに、角膜透過性の低下に繋がる SH 反応性をオキシム誘導化により低減させ、臨床投与経路である点眼により角膜組織に影響を与えることなく眼圧を下降させる SA12590 を見出した。

以上、本研究により得られた成果は、線維柱帯に作用して強力な眼圧下降作用を有する新しい抗緑内障点眼薬となりうる化合物を提供するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

既存の緑内障に対する眼圧下降薬は、単剤では眼圧をコントロールしきれないことが多く、複数の眼圧下降薬が併用して投与されている場合が多い。近年、線維柱帯を構成する細胞の形態を変化させる薬剤は、房水の流出抵抗を低下させることにより、強力且つ持続的な眼圧下降作用を示すと期待されている。本研究では、ループ利尿薬として知られるエタクリン酸 (ECA) の有する細胞骨格変化作用に伴う眼圧下降に着目し、その誘導体の創製および薬理作用について検討するとともに、課題であった安全性向上に繋がる誘導化を試み、以下の成果を得た。

1. 線維柱帯細胞形態変化作用の発現には α β 不飽和カルボニル骨格が必須であり、アクリロイルにおける C-3 炭素へのフェニル基の導入により、細胞形態変化作用が増強し、安全域が拡大した誘導体を見出した。構造の最適化により薬効と毒性の分離は可能であることを示した。

2. in vitro において安全域が最も広い誘導体 (SA9000) は、前房内投与により有意な眼圧下降作用を示すとともに、角膜障害性を示さなかったことから、in vivo においても薬効と毒性が乖離していることを明らかにした。

3. SA9000 の前房内投与および点眼投与による眼圧下降作用の強度差から、SA9000 の有する高い SH 反応性が角膜透過性を低下させていることを示した。

4. オキシム誘導化により、角膜透過性低下に繋がる SH 反応性を低減させた誘導体 (SA12590) を見出した。SA12590 の点眼投与による強力な眼圧下降作用を確認するとともに、角膜上皮障害性が著しく改善されていることを示した。SA12590 により、臨床投与経路である点眼により角膜組織に影響を与えることなく眼圧を下降させる化合物を見出した。

以上、本研究により得られた成果は、線維柱帯に作用して強力な眼圧下降作用を有する新しい抗緑内障点眼薬となりうる化合物を提供するものであり、博士 (薬学) の学位を授与するにふさわしいものとする。