

論文内容の要旨

申請者氏名 倉島 宏明

タフルプロストは基本骨格中の 15 位にフッ素基を有することで従来までのプロスタグランジン関連薬と比して高いアゴニスト活性、並びに代謝安定性の獲得に成功した新世代プロスタグランジン関連薬である。本研究ではタフルプロストの眼圧下降効果、並びに網膜虚血に対する治療効果について既存のプロスタグランジン関連薬との比較検討を行い、本剤の薬理学的特性の解明に向けた研究を実施した。

タフルプロストと同種同効薬であるラタノプロストは強力な眼圧下降作用を有し、かつ良好な認容性を有することより緑内障治療の第一選択薬として長きに亘り用いられてきた。しかしながら、ラタノプロストに対して効果不十分な患者が多数顕在することが臨床上問題視されており、これらの患者に対して効果を示す薬剤に対する期待が持たれている。そこで本研究では、ラタノプロスト効果不十分例に対してタフルプロストが及ぼす効果の検討を目的に、生理学的にヒトに近く、かつ眼球構造がヒトと類似であるカニクイサルを用いてラタノプロスト効果不十分例のスクリーニングを行い、これらに対してタフルプロストが及ぼす効果について検討を行った。その結果、カニクイサルにおいてもヒトと同様にラタノプロストに対する効果不十分例の存在が認められ、タフルプロストはラタノプロスト低反応性サルにおいても効果の減弱を生じることなく強力な眼圧下降作用を示すことが明らかとなった。次に、緑内障患者で認められる網膜虚血の病因の 1 つとして挙げられているエンドセリン-1 (ET-1) を用いることで網膜虚血モデルをウサギにて作製し、これらに対してタフルプロストが及ぼす効果について検討すると共に、ラタノプロストやトラボプロスト、並びにタフルプロストの基本骨格中の 15 位に水酸基を有する 15-OH タフルプロストが及ぼす効果について比較検討した。その結果、タフルプロストのみならずラタノプロスト、トラボプロスト、及び 15-OH タフルプロストはいずれも ET-1 惹起網膜虚血に対して抑制効果を示したことよりプロスタグランジン関連薬は ET-1 により惹起される網膜虚血に対して抑制効果を有することを明らかとした。また、タフルプロストは基本骨格中の 15 位に水酸基を有するラタノプロストやトラボプロスト、15-OH タフルプロストと比して持続的な抑制効果を示したことより、タフルプロストは持続的な網膜虚血抑制効果を有すること、その効果は 15 位のフッ素基に起因した代謝安定性によるものであることが示唆された。更に、眼圧下降作用と網膜血流改善効果を併せ持つ薬剤である $\alpha\beta$ 受容体阻害剤であるニブラジロールとの効力比較を行い、タフルプロストはニブラジロールと比しても持続的な網膜虚血抑制効果を有することを明らかとした。

以上、本研究ではタフルプロストの薬理学的特性に関する検討を行い、タフルプロストは眼圧下降効果、及び網膜虚血抑制効果の観点から既存治療薬を凌ぐ薬理学的特性を有する可能性が示された。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 倉島 宏明

緑内障は不可逆的な視野狭窄を生じ失明に至る疾患であり、早期発見と適切な治療が病態進行を抑制するうえで重要である。緑内障の唯一確実な治療法は眼圧下降療法とされているが、眼圧を十分に下降させても失明に至る症例が多数顕在する。近年、緑内障性神経障害への網膜虚血の関与が示唆されており、眼圧下降効果のみならず網膜虚血改善効果を併せ持つ薬剤への期待が寄せられている。プロスタグランジン関連薬は強力な眼圧下降作用並びに網膜血流改善作用を有し、かつ良好な認容性を有することより緑内障治療の第一選択薬として用いられており、その中でもラタノプロスト点眼液は臨床使用経験が豊富であることより国内外において広く使用されている。しかしながら、ラタノプロストに対して効果不十分な症例が多数顕在することが明らかとなっており、臨床上問題視されている。また、プロスタグランジン関連薬は網膜血流増加効果を有する可能性が示唆されているが、ラタノプロストにおいては網膜血流改善効果が認められないとの臨床報告もなされており、明確なコンセンサスは得られていない。タフルプロストは高いアゴニスト活性、並びに代謝安定性の獲得に成功した新世代プロスタグランジン関連薬であり、様々な薬理学的特性を有することが期待されている。しかしながら、本剤は上市後間もないことより薬理学的特性に関するエビデンスは乏しく、緑内障患者に対してどのように新たな治療法を提供しうる薬剤であるかについては明らかとなっていなかった。

申請者は、カニクサルにおいてもヒトと同様にラタノプロストに対する効果不十分例が存在することを見出し、これらに対してタフルプロストが及ぼす効果について検討を行った。その結果、タフルプロストはラタノプロスト効果不十分例に対しても効果の減弱を生じることなく強力な眼圧下降効果を示すことを見出した。また、申請者は緑内障の病因の1つとして考えられているエンドセリン-1 (ET-1) により惹起される網膜虚血に対してタフルプロストが及ぼす影響について評価を行うと共に、他のプロスタグランジン関連薬との比較検討を行った。その結果、プロスタグランジン関連薬はいずれも ET-1 惹起網膜虚血に対して抑制効果を有すること、並びにタフルプロストは他のプロスタグランジン関連薬と比して持続的な効果を示すことを見出した。更に、タフルプロストは眼圧下降作用と網膜血流改善効果を併せ持つ $\alpha\beta$ 受容体阻害剤であるニプラジロールと比しても ET-1 惹起網膜虚血に対して持続的な効果を有することを明らかとした。

以上のように、本論文は、緑内障患者に対してタフルプロストは新たな治療の選択肢を提供しうる薬剤であることを支持する結果を示したもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。