

論文審査の結果の要旨

新規緑内障治療薬の開発に向けた

Rho キナーゼ阻害薬リパスジルの応用薬理

Applied Pharmacology of a Rho-kinase Inhibitor Ripasudil for

Development of a Novel Therapeutic Agent for Glaucoma

論文提出者 金児 佳生 (Kaneko, Yoshio)

緑内障は、種々の病因による眼圧上昇に伴い視神経障害及び視野欠損を生じる進行性疾患であり、失明原因の上位に位置する。眼圧は、房水の産生と流出とのバランスによって制御され、房水流出には主流出路と副流出路の二つの経路が関与する。主流出路では、線維柱帯-シュレム管経路を介して眼圧依存的に房水が流出し、ヒトの房水流出量の 80-90%を占める。一方、副流出路では、ぶどう膜強膜流路を介して房水が排出され、一定量の房水が眼圧非依存的に流出する。緑内障治療に用いられる眼圧下降薬には、副流出路促進薬（プロスタグランジン関連薬やアドレナリン α_1 受容体遮断薬）、房水産生抑制薬（アドレナリン β 受容体遮断薬や炭酸脱水酵素阻害薬）、副流出路促進作用及び房水産生抑制作用を併せ持つ薬物（アドレナリン α_2 受容体刺激薬やアドレナリン $\alpha\beta$ 受容体遮断薬）などがあるが、第一選択薬として、副流出路促進薬であるプロスタグランジン関連薬、房水産生抑制薬であるアドレナリン β 受容体遮断薬の単剤投与が推奨されている。しかしながら、単剤はもとより、複数の薬剤を併用投与しても目標眼

圧まで到達できないことが多く、また、緑内障治療薬それぞれに特有の副作用が存在するため、治療薬の選択に制限がかかる場合がある。そこで、有効性・安全性に優れた新規緑内障治療薬、特に、ヒトにおいて主要な房水流出経路である主流出路に直接作用する薬物の開発が求められている。本研究では、主流出路を介した房水流出促進作用をもつ新規緑内障治療薬の標的分子としてRhoキナーゼ（ROCK）に着目し、新規ROCK阻害薬リパスジルの眼圧下降作用とその機序及び緑内障治療における有用性を解析した。

まず、正常眼圧白色ウサギ及び正常眼圧サルを用いて、既存の緑内障治療薬とリパスジルとの眼圧下降作用を比較した。その結果、リパスジルの眼圧下降作用は、他の緑内障治療薬と同等かそれ以上であることが明らかとなった。また、他のROCK阻害薬（Y-27632及びファスジル）も、リパスジルと同様に強力な眼圧下降作用を示したことから、リパスジルの眼圧下降作用は、ROCK阻害作用によることが示唆された。

次に、リパスジルの眼圧下降機序を解析した。その結果、リパスジルは、正常眼圧白色ウサギにおいて房水流出率を有意に増加させるが、ぶどう膜強膜流量及び房水産生量に影響を及ぼさないこと、また、リパスジルは、単離サル線維柱帯細胞における細胞骨格の変化及びサル・シュレム管内皮細胞におけるTight Junctionの減弱をもたらすことによって、主流出路における房水流出抵抗を減少させて眼圧下降作用を発揮すること、さらに、これらの変化には、ROCK阻害作用を介したF-actinの脱重合が関与することが明らかとなった。

次に、眼圧下降作用における既存の緑内障治療薬とリパスジルとの併用効果を解析した。その結果、リパスジルと既存の緑内障治療薬との2剤あるいは3剤併用により、それぞれの単剤点眼に比べて眼圧下降作用が増強

されることが明らかとなった。

以上、本研究は、新規 ROCK 阻害薬リパスジルの眼圧下降作用とその機序及び緑内障治療における有用性を明らかにしたものであり、博士（薬科学）の学位に十分値すると評価できる。また、リパスジルは、その後の臨床試験を経て、2014年9月に世界初の ROCK 阻害作用による新規緑内障治療薬として承認され、主流出路に直接作用する眼圧下降薬として、緑内障治療に新たな選択肢を提供している。本研究により明らかにされた薬理的知見は、このリパスジルの臨床応用の基盤を成すものであり、医療社会に対する本研究の貢献度は大きいと評価される。

平成 29 年 10 月 30 日

主査 明治薬科大学 准教授

菱沼 滋 印

副査 明治薬科大学 教授

大石 一彦 印

副査 明治薬科大学 教授

紺谷 圈二 印