

白内障に治療効果のある化合物の発見及び新規白内障薬スクリーニング技術の開発

本研究成果のポイント

- ◆エピジェネティックな発現を制御することにより、白内障治療効果のある化合物を複数発見した。
- ◆現在まで白内障治療効果を示す化合物は存在しなかった。
- ◆白内障治療の点眼薬の開発が期待される。
- ◆紫外線白内障を模倣した白内障を誘導する技術を確立。
- ◆紫外線による白内障の機能解明や治療薬のスクリーニング法に繋がる。

概要

令和元年度に、エピジェネティックな発現調節機構に注目し、白内障の進行を抑制する（予防効果を示す）化合物を発見し、報道発表を行いました。しかし、点眼薬として使用するには予防ではなく、治療効果のある化合物であることが重要であるため、更に研究を進め、今回、エピジェネティックな発現調節機構を変化させることにより、一度形成した白内障を治療する効果を持った化合物を発見しました。白内障には皮質白内障、後囊下白内障、核白内障と3種類ありますが、我々は白内障の初期段階（患者さんが違和感を感じ病院にくるタイミング）に起こる皮質白内障をターゲットにした点眼薬の開発を目指しており、世界で初めて一度形成した皮質混濁を解消できる化合物を発見しました（特許取得済み）。

また、現在、紫外線による白内障を治療する薬剤のスクリーニング法は確立されていませんが、今回我々は紫外線による白内障はDNA損傷経路のスイッチが入ることによって起こることを発見し、DNA損傷誘発剤を添加することにより、紫外線白内障を模倣した白内障を誘導する技術を確立しました。本実験系を用いることにより、紫外線によって発症する白内障の機能解明および、治療薬のスクリーニングなどが可能となります。

〈研究の背景と経緯〉

白内障は加齢によりほとんど全ての人が発症し、世界においては今なお失明原因の第1位です。手術により水晶体の混濁を除去し、眼内レンズを挿入する以外に有効な治療法はありませんが、重篤な術後合併症の存在や焦点調節力の低下から、再透明化を可能とする侵襲の小さい新規治療薬の開発が求められています。また、発展途上国などの医療設備が整っていない地域では、白内障手術を施術すること自体が難しく、点眼剤として治療薬を開発することは医療アクセスの向上も期待できます。そこで、本研究では、水晶体の再透明化を可能とし、生体を傷つけない非侵襲的な点眼による白内障治療薬の開発を目指しました（図1、図2）。

〈研究の内容〉

我々は白内障の進行に左右差が生じる事例があることに着目し、同一な臓器にも関わらず違いが見られるのはDNA配列に依存しないエピジェネティックな発現状態変化が原因であると考えました（注1）。白内障の誘導の有無で発現量が変動する遺伝子をマイクロアレイ解析により同定し、エピジェネティックな発現を制御するヒストンアセチル化酵素の関与を見出しました（注2）。そこで、ヒストンアセチル化酵素阻害剤を加えスクリーニングを行ったところ、混濁した水晶体の再透明化、即ち白内障の治療効果が認められました（図3）。更に、治療効果が確認された水晶体からRNAを抽出しマイクロアレイ解析（注3）を行うことにより下流因子を同定し、この工程を繰り返すことにより、白内障の治療効果を持つ化合物を複数見出しました。

〈今後の展開〉

ヒト白内障は、LOCSIII分類をもとに核白内障（N）、皮質白内障（C）、後嚢下白内障（P）の3つのタイプに分類され、進行状況により1～5に分類されます。ヒト加齢性白内障の多くは、初期段階で皮質白内障が起こり、その後、核白内障へと進行していきます。我々は、自覚症状が現れる初期段階の皮質白内障患者（C2レベル）に治療介入することがQOL改善の点で重要であると考えているためC2レベルをターゲットにした白内障治療薬の開発を計画しています。これまでに実施したマイクロアレイ解析により、白内障発症・治療効果のメカニズムに関して、皮質白内障は細胞周期進行と細胞周期停止（注4）・アポトーシス（注5）のバランスが崩れ、後者が優先的に起こることにより発症し、本開発候補化合物により崩れたバランスを修正し、新たな細胞を作り出すことにより治療効果が見られたと考えています。

〈参考図〉

図 1 : 眼球の構造

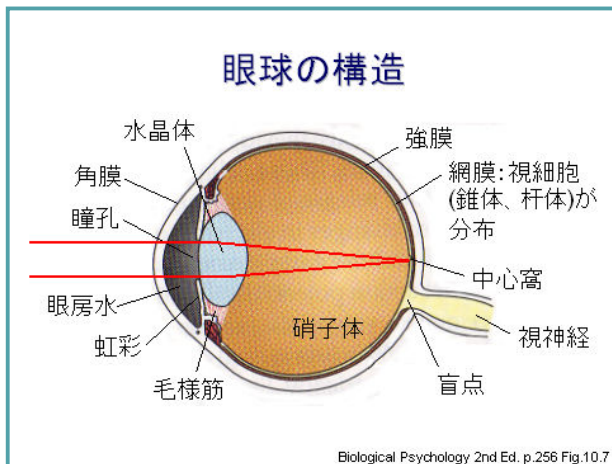


図 2 : 水晶体の構造

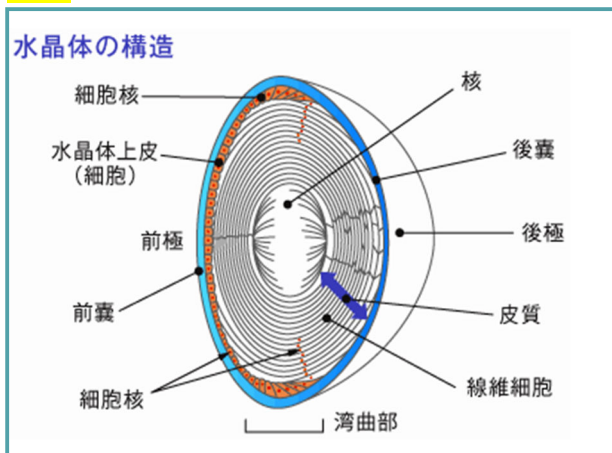
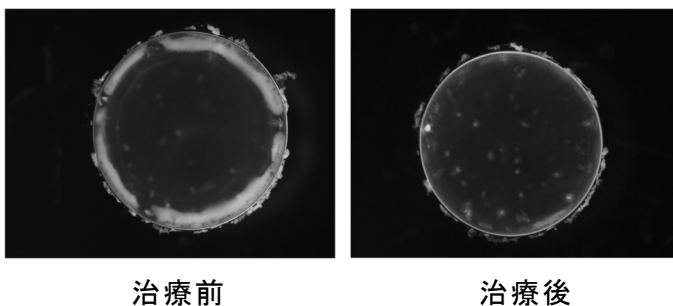


図 3 : 治療効果の見られた水晶体の写真



〈用語解説〉

〔注 1〕 エピジェネティックな発現機構

遺伝子の発現機構は大きく 2 つの種類に分類されます。1 つは DNA の配列が損傷などにより変化し、発現状態が変化してしまう DNA の配列に依存した遺伝子発現制御機構、もう 1 つは、DNA 配列の変化は伴わないが、DNA がメチル化等の修飾を受ける、あるいは DNA の巻きついているヒストンの修飾状態が変化することにより、クロマチン構造 (DNA とヒストンが巻き付いて作られる高次の構造) が変化することによって遺伝子の発現状態が変化する調節機構です。後者を「エピジェネティックな発現機構」と言います。

(注2) ヒストンアセチル化

生体内で DNA は裸の状態ではなく、ヒストンというタンパク質に巻き付いた状態で存在しています。DNA は電氣的にマイナスの状態、反対にヒストンは電氣的にプラスの状態のためお互いは強く結合しています。この強い結合関係は、ヒストンが特定の物質で修飾されると崩れてしまいます。例えば、ヒストンにアセチル基が付加されると（この状態をヒストンのアセチル化と言います）DNA とヒストンの親和性は弱まり、アセチル化を受けた領域近傍の遺伝子の発現は活発になり、反対に脱アセチル化されるとより凝集した状態になり遺伝子の発現は抑えられます。

(注3) マイクロアレイ解析

全遺伝子の発現量の変化を網羅的に解析出来る方法。今回の研究では、白内障が誘導された水晶体と治療効果のある化合物を加え白内障が治療された水晶体の全遺伝子の発現量の違いを比較し、白内障の治療に関わる原因遺伝子を複数同定した。

(注4) 細胞周期進行と細胞周期停止

細胞周期とは1つの細胞から2つの娘細胞を生み出される一連の流れを表しており、細胞は1つの細胞から DNA のコピーを作り、2つの娘細胞それぞれに均等に分配される。通常は一定の規則のもと細胞の分裂が行われるが、細胞の状態変化によって制限が効かなくなり分裂し続けたり、分裂を停止してしまったりする。癌に代表されるように通常とは異なる細胞周期の進行及び停止はさまざまな疾患の原因となっていることが知られている。

(注5) アポトーシス

細胞はより良い状態を保つために必要に応じ、自分で細胞死を導くシステム（アポトーシス）が存在している。しかし、細胞の状態変化によって通常の制御機構が破綻し、細胞死が積極的に誘導され、様々な疾患の原因となることが報告されている。

〈論文タイトル〉〈著者〉

(1) Histone acetyltransferase inhibition reverses opacity in rat galactose-induced cataract.

Masaya Nagaya, Risa Yamaoka, Fumito Kanada, Tamotsu Sawa, Masaru Takashima¹, Yoshihiro Takamura, Masaru Inatani, and Masaya Oki

米科学誌電子版 2022年11月23日14時（米国東部時間）オンライン掲載

長屋政弥（大学院工学研究科・生物応用化学専攻・修士課程（既に修了））
山岡莉沙（大学院工学研究科・生物応用化学専攻・修士課程（既に修了））
金田文人（大学院工学研究科・生物応用化学専攻・博士課程（既に修了））
澤 保（大学院工学研究科・生物応用化学専攻・修士課程（既に修了））
高嶋 優（大学院工学研究科・生物応用化学専攻・修士課程1年生）
高村佳弘（医学部医学科・感覚運動医学講座眼科学領域・准教授）
稲谷 大（医学部医学科・感覚運動医学講座眼科学領域・教授）
沖 昌也（大学院工学研究科・生物応用化学講座・教授）

本論文に関わる取得特許

特許番号：第7033317号（登録日2022年3月2日）

発明の名称：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

(2) Atm inhibition decreases lens opacity in a rat model of galactose-induced cataract

Masaya Nagaya, Fumito Kanada, Masaru Takashima, Yoshihiro Takamura, Masaru Inatani, and Masaya Oki

米科学誌電子版 2022年9月23日14時（米国東部時間）オンライン掲載

長屋政弥（大学院工学研究科・生物応用化学専攻・修士課程（既に修了））
金田文人（大学院工学研究科・生物応用化学専攻・博士課程（既に修了））
高嶋 優（大学院工学研究科・生物応用化学専攻・修士課程1年生）
高村佳弘（医学部医学科・感覚運動医学講座眼科学領域・准教授）
稲谷 大（医学部医学科・感覚運動医学講座眼科学領域・教授）
沖 昌也（大学院工学研究科・生物応用化学講座・教授）

本論文に関わる取得特許

特許番号：第7007559号（登録日2022年1月12日）

発明の名称：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

(3) Analysis of cataract-regulated genes using chemical DNA damage induction in a rat *ex vivo* model

Risa Yamaoka, Fumito Kanada, Masaya Nagaya, Masaru Takashima, Yoshihiro Takamura, Masaru Inatani, and Masaya Oki

米科学誌電子版 2022年12月7日14時（米国東部時間）オンライン掲載

山岡莉沙（大学院工学研究科・生物応用化学専攻・修士課程（既に修了））
金田文人（大学院工学研究科・生物応用化学専攻・博士課程（既に修了））
長屋政弥（大学院工学研究科・生物応用化学専攻・修士課程（既に修了））

高嶋 優（大学院工学研究科・生物応用化学専攻・修士課程1年生）

高村佳弘（医学部医学科・感覚運動医学講座眼科学領域・准教授）

稲谷 大（医学部医学科・感覚運動医学講座眼科学領域・教授）

沖 昌也（大学院工学研究科・生物応用化学講座・教授）

本論文に関わる取得特許

特許番号 : 第 6964864 号（登録日 2021 年 10 月 22 日）

発明の名称 : 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