

令和元年6月26日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20339

研究課題名（和文）加齢黄斑変性に対する局所治療薬の開発

研究課題名（英文）The effect of periocularly administered candesartan-PLGA microparticles on age-related macular degeneration

研究代表者

福本 雅格（Fukumoto, Masanori）

大阪医科大学・医学部・助教

研究者番号：40707957

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではアンジオテンシン受容体拮抗薬であるカンデサルタンを内包したPLGA粒子の眼周囲投与による加齢黄斑変性に起因する炎症の抑制効果を検討した。脈絡膜新生血管の体積は、カンデサルタン投与により有意に抑制された。同様に、VEGF、MCP-1およびIL-1の発現亢進はカンデサルタン投与により有意に抑制された。このことから、カンデサルタンの局所投与が加齢黄斑変性治療に有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢黄斑変性は60歳以上の高齢者の視力低下の主要な原因と注目されている。本邦での年間受療者は約15000人とされており、近年さらに増加傾向にある。本研究ではアンジオテンシン受容体拮抗薬であるカンデサルタンを内包したPLGA粒子の眼周囲投与による加齢黄斑変性に起因する炎症の抑制効果を確認した。このことから、カンデサルタンの局所投与が加齢黄斑変性治療に有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research was to determine whether periocular candesartan, an angiotensinII type1 receptor antagonist, -poly(lactic-co-glycolic acid : PLGA) microparticles alleviate age-related macular degeneration(AMD) in Sprague Dawley rats. Treatment with periocularly administered candesartan-PLGA microparticles significantly decreased the volume of choroidal neovascularization. The choroidal VEGF, ICAM-1 and MCP-1 expression at the mRNA level decreased in the AMD+candesartan group compared with the AMD group. The periocular administration of candesartan-PLGA microparticles inhibit AMD-induced inflammatory damage, indicating their potential usefulness in treating AMD.

研究分野：眼科

キーワード：加齢黄斑変性 局所投与 PLGA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性は60歳以上の高齢者の視力低下の主要な原因と注目されている。本邦での発症頻度は欧米に比較して低いとされているが、1993年に報告された年間受療者は約15000人とされており、近年さらに増加傾向にある。本邦における主に見られる滲出型加齢黄斑変性の主たる病態は黄斑部への脈絡膜新生血管の進展であり、従来、脈絡膜新生血管部位に対して網膜光凝固術や光線力学療法を施行していた。しかし、正常組織に対する破壊的作用を有する可能性があり、視力低下につながる危険性がある。

近年、血管内皮増殖因子(VEGF)が、加齢黄斑変性の病態形成に中心的な役割を果たしていることが示され、臨床においても抗VEGF抗体の硝子体内注射の有効性が示された。抗VEGF療法は反復投与を必要とするが、脳梗塞や眼内炎などの重篤な合併症報告があり、継続性に問題があることが分かっている。

レニン・アンジオテンシン系(RAS)は昇圧作用を主たる効果とする循環ホルモンシステムであるが、臓器局所にもアンジオテンシン(A)産生にかかわる構成成分が存在することが分かっている。近年、RASは眼内における血管新生や炎症を初めとする多種多様な病態に関与していることが報告されている。研究代表者は、過去に、眼内組織におけるVEGF発現亢進にRASによる酸化ストレスの増大が関与していることを示した。一方で加齢黄斑変性の病態形成にもVEGFが関与していることから、その上流にはRASの存在が示唆される。実際、実験的に作成した脈絡膜新生血管に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬であるテルミサルタンの抑制効果が報告されている。しかし、臨床にて用いられたテルミサルタンの一日最大経口投与用量は80mg/日であるのに対し、動物モデルで有効性が示されている容量は5mg/kg/dayとその投与量には少なくとも数倍の開きがある。アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は血圧降下薬であり、その過剰投与により過度な血圧低下といった重篤な合併症が起りうる。そこで、網膜血液閉門を介さず、網膜に高濃度のカンデサルタンを投与することが出来れば、脈絡膜新生血管の抑制効果を残したまま、全身への影響を回避することができる可能性があると考えた。

結膜下注射は、臨床において日常的に用いられる局所投与方法である。一方、ポリ乳酸・グリコール酸共重合体(PLGA)ナノ粒子は、高い組織深達性とその中に封入した薬物の徐放効果で近年、注目を集めている。

2. 研究の目的

- ・ ARBの局所投与による脈絡膜新生血管に対する有効性を検討する。
- ・ アンジオテンシン受容体拮抗薬の眼局所投与による実験的脈絡膜血管新生に対する組織学的影響を検討する。
- ・ 実験的脈絡膜血管新生に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬による炎症抑制効果を検証する。
- ・ アンジオテンシン受容体拮抗薬のマイクロ粒子化による、実験的脈絡膜血管新生への影響を検討する。
- ・ 加齢黄斑変性に対する新たな治療法の可能性を探る。

3. 研究の方法

7~9週齢の雄のBrown Norwayラットを用いた。実験的CNVは視神経乳頭の周囲に1眼あたり5箇所レーザー照射をすることで作成した。レーザー設定はパワー200mw、時間0.1秒、スポット径75µmとした。レーザー照射時の気泡の発生をもって、ブルッフ膜の破壊所見と判断した。

レーザー照射2日前に正常ラットの片眼にCAN 5mgを含むPLGA微粒子を結膜下に投与し、投与群とした。PBSを結膜下投与した対側眼をcontrol群とした。

照射7日後に蛍光標識したイソレクチンB4を用いてCNVの体積を測定した。各眼のCNV体積は5つのレーザー誘発CNV体積の平均値を算出した。CNVへのマクロファージの集積を確認するために、抗CD68抗体による蛍光免疫組織染色を施行し、蛍光顕微鏡にて観察した。5つのレーザー誘導CNVを中心とする $100 \times 100 \mu\text{m}^2$ の領域にあるCD68陽性細胞数を測定し、平均値を算出した。網膜色素上皮-脈絡膜におけるVEGF、Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)、Interleukin1- (IL1-) のmRNA発現をRT-PCR法によって測定した。

4. 研究成果

この研究で使用された全てのラットは実験手順を通して健康であり、それらの眼は結膜下注射後に明白な合併症(炎症、角膜混濁、白内障、硝子体混濁、網膜出血など)を示さなかった。CNV体積はCAN局所投与によってcontrol群と比較して有意に抑制された。CAN局所投与群では、CNV病変におけるCD68陽性細胞数はcontrol群と比較して有意に減少していた。光凝固群における網膜色素上皮-脈絡膜のMCP-1, IL1-, およびVEGFのmRNA発現はCAN局所投与によって有意に抑制された。

今回の検討にて、レーザー照射によって増加した網膜色素上皮-脈絡膜のMCP-1, IL1-, およびVEGFのmRNA発現はCAN局所投与によって有意に抑制された。中でもMCP-1はマクロファージの浸潤を誘導する主要な因子とされる。これらから、局所投与したCANによって抑制された炎症性反応がCNVの縮小に関与したと考えられる。

CAN-PLGA微粒子の結膜下投与はラットにおけるレーザー光凝固誘発CNVを抑制した。微小粒子を用いたCANの局所への投与は、CNVの新たな治療法となる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

Okuda Y, Fukumoto M, Horie T, Oku H, Takai S, Nakanishi T, Matsuzaki K, Tsujimoto H, Ikeda T. Periocular injection of candesartan-PLGA microparticles inhibits laser-induced experimental choroidal neovascularization. Clin Ophthalmol. 査読あり,13,2018,87-93.

〔学会発表〕(計 1件)

Okuda Y, Fukumoto M, Horie T, Nakanishi T, Morishita S, Oku H, Ikeda T. Inhibition of choroidal neovascularization by local application candesartan, Association for Research in Visual Science and Ophthalmology,2016.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等 該当なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者
該当なし

(2)研究協力者
該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。