緑内障の薬物治療の現状と今後の展望

嶋澤雅光,* 原 英彰

Current Status of the Pharmacological Treatment of Glaucoma and Its Prospects

Masamitsu Shimazawa* and Hideaki Hara

Molecular Pharmacology, Department of Biofunctional Molecule, Gifu Pharmaceutical University; 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan.

(Received August 16, 2020)

Glaucoma, the leading cause of blindness in adults, is a progressive neurodegenerative disease characterized by retinal ganglion cell (RGC) death. Currently, many intraocular pressure (IOP)-lowering drugs known to affect this disease progression have been developed as therapeutic agents. However, there are many cases of disease progression, even with sufficient IOP reduction. Therefore, newer therapeutic approaches other than IOP-lowering drugs are needed. To elucidate the pathogenesis of glaucoma and to develop therapeutic agents, the evaluation of RGCs is imperative, as their degeneration is the main cause of this disease. However, it is difficult to obtain RGCs from healthy individuals, let alone glaucoma patients. Therefore, research on the pathophysiology of glaucoma and drug discovery has not progressed sufficiently. Recent developments have made it possible to generate induced pluripotent stem (iPS) cells from the blood or skin of glaucoma patients and induce them to differentiate into RGCs to study the pathogenesis of glaucoma. In addition, drug repositioning for ophthalmological diseases such as glaucoma is one of the most active fields. Many of these repositioned drugs have found therapeutic applications in ophthalmology. Here, we introduce the current status of the pharmacological treatment of glaucoma and its prospects.

Key words—intraocular pressure; drug repositioning; glaucoma; retinal ganglion cell

1. はじめに

緑内障は、成人における中途失明原因の第1位の網膜神経節細胞死を特徴とする進行性の神経変性疾患であり、緑内障の40歳以上の平均有病率は約5%、20人に1人の割合で存在するとされている(多治見スタディー)。¹⁾ 緑内障は、「視神経と視野に特徴的な変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制し得る眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である」と定義されている[緑内障診療ガイドライン(第4版)]。一方、わが国では緑内障全体のなかで眼圧が正常範囲内の正常眼圧緑内障(normal tension glaucoma; NTG)が72.0%を占めることが明らかにされている。このように、眼圧が正常範囲内であるにもかかわらず緑内障性視神経症が進行する患者が多

く、その病態解明が求められている。その病態発症及び進行に関して、エビデンスのある唯一のリスク因子は眼圧であり、薬物又は手術治療により眼圧を下降させることにより視野障害の進行を抑制できることが臨床研究により検証されている。^{2,3)} これまでに多くの眼圧下降薬が開発されているが、十分な眼圧下降作用が得られても病態が進行する例も少なくない。³⁾ したがって、眼圧下降療法以外の新たな治療アプローチが求められている。緑内障の病態解明並びに治療薬の創成のためには、その障害の主体となる網膜神経節細胞を用いた評価が必要となる。しかし、その緑内障患者の網膜神経節細胞はおろか、健常者の網膜神経節細胞も容易に入手することは難しい。そのため、緑内障の病態分子機構の研究及び創薬研究はこれまで十分に進展しなかった。この課題を解決する手段の1つとして、緑内障患者の血液又は皮膚などから人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell; iPS細胞)を作製し、それを網膜神経節細胞に分化誘導することにより病態研究を進めることが可能になった。また、緑内障を始め

岐阜薬科大学学生体機能解析学大講座薬効解析学研究室
(〒501-1196 岐阜市大学西 1-25-4)

*e-mail: shimazawa@gifu-pu.ac.jp

本総説は、日本薬学会第140年会シンポジウム S02 で発表した内容を中心に記述したものである。

とする眼疾患治療薬の多くは他の疾患に用いられている既存の医薬品を眼科応用するドラッグ・リポジショニングが盛んな領域であり、多くの既存薬が眼科応用されてきた。本稿では、緑内障のこれまでの薬物治療の現状と課題、並びに今後の展望について紹介する。

2. 緑内障治療薬とドラッグ・リポジショニング

緑内障に対するエビデンスのある唯一確実な治療法は眼圧下降療法である。そのため、視野障害が進行する場合には正常眼圧緑内障のような眼圧が正常範囲内でもさらに眼圧を下げる眼圧下降療法が行われる。現在、様々な作用機序を有する多くの眼圧下降薬が開発され臨床応用されている。それらの眼圧下降薬の中には、他の疾患で用いられている全身薬を眼科応用（ドラッグ・リポジショニング）したものも少なくなく、眼科分野ではこのようなドラッグ・リポジショニングが盛んに行われてきた。例えば、緑内障治療薬である α_1 受容体遮断薬のブナゾシン、 β 受容体遮断薬のカルテオロール、 β_1 受容体遮断薬のベタキソロール及び $\alpha\beta$ 受容体遮断薬のニブラジロールは、本態性高血圧症などの治療薬として用いられており、それらが点眼薬として眼科応用されてきた。今後、既存薬の作用を最新の分析手法を用いて網羅的に分子レベルで解析し、他疾患の治療薬としての可能性を検討する手法であるドラッグ・リプロファイリングが推進されることが期待される。さらに、眼疾患治療は局所投与が可能であり全身性の副作用のリスクや投与量の制約が少ないことから、強い副作用や不十分な薬効により開発中止となった候補物質を眼科領域において新薬として再利用（ドラッグ・レスキュー）できる可能性が期待できる。製薬企業では、様々な理由から開発を断念した多くの候補薬を保有しており、その貴重な資源を再活用することにより画期的な新薬が生み出されることが期待される。最近では、このような自社の化合物を外部に提供して連携により新薬創出を目指す「オープンイノベーション型創薬」が推進されるようになり、化合物ライブラリーを製薬企業間のみならず産学官で相互に利用する動きが活発になってきた。今後、これらの研究成果が緑内障神経保護薬の開発につながれることを期待したい。

3. 緑内障神経保護薬のこれまでの取り組みと可能性

緑内障治療薬として、眼圧下降薬以外の治療薬の開発が進まない原因の1つとして、視野測定（True endpoint）以外の臨床評価指標が確立されていないことが挙げられる。視野測定により薬効を評価するためには、数千名規模で評価期間が少なくとも3年以上の臨床試験を実施しなければならない。米国アラガン社は、アルツハイマー型認知症治療薬として使用されている *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体拮抗薬であるメマンチンによる緑内障の視機能維持を目的とした2つの第III相臨床試験（NCT00141882, NCT00168350）をそれぞれ1999年及び2000年より開始し、約8年間かけて評価期間48ヵ月、約2298名の患者において実施したが、プラセボ群との比較において明らかな視野障害進行抑制作用を実証できなかった。⁴⁾ その原因としては薬剤自体のポテンシャルの問題以外に、視野や眼底写真による評価指標の検出感度等による問題も大きいものと思われる。一方、眼圧下降薬の治験では、眼圧下降により視野障害の進行を抑制できることが臨床研究で検証されていることから、眼圧測定が視野測定以外の評価指標（Surrogate endpoint）として認められているため、比較的少数例かつ短期間で臨床試験を実施することができる。したがって、眼圧下降薬の視野進行に対するランダム化比較試験は行われてこなかった。その臨床研究の中で、神経保護の可能性を期待させる興味深い研究成果が報告された。すなわち、正常眼圧緑内障患者を対象とした海外での多施設共同無作為化二重盲検比較試験（low pressure glaucoma treatment study; LoGTS）において、 α_2 受容体刺激薬である0.2%ブリモニジン点眼製剤と β 受容体遮断薬である0.5%チモロール点眼製剤の視野障害の進行を比較したところ、眼圧下降作用に2剤間で差がなかったにもかかわらず視野障害の進行がチモロール群39%に対して、ブリモニジン投与群9%と有意に低いことが報告された。⁵⁾ この視野障害進行抑制効果は、ブリモニジンの神経保護作用による可能性を示唆している。これまでの基礎研究において、ブリモニジンは実験的緑内障モデル、視神経挫傷モデル及び眼虚血モデルなどの眼圧非依存的な網膜障害評価系において保護作用を示すことが報告されてい

Fig. 1. AQEE-30, a VGF-derived Peptide, Promotes Neurite Outgrowth from Retinal Ganglion Cells (RGCs) *in Vitro*¹⁷⁾

(A) Typical images of cultured rat-derived RGCs at 3 d after purification. The neurites are stained by Calcein-AM⁺ (green) and cells by Tuj-1⁺ (red). (B) Quantitative data showing the neurite lengths of RGCs. AQEE-30 at 1 μ m promotes neurite outgrowth in rat-derived RGCs. (C) Quantitative data showing surviving RGCs. Data are represented as the means $\pm$ SEMs. * p < 0.05 versus control group. Scale bar = 50 μ m. (Color figure can be accessed in the online version.)

る。⁶⁾ただし、このLoGTS試験では比較対照薬であるチモロール投与群の視野障害進行率が、先行研究の未治療対照群よりも高く、³⁾充血、不快感、過敏症などの局所副作用の発生率はプリモニジン投与群で明らかに高く、さらに4年間の治療観察期間中の脱落率（プリモニジン投与群55%、チモロール投与群29%）も高かったことから、更なる検討が必要であるとされている。⁷⁾

4. 緑内障治療薬創生のアプローチ

網膜神経節細胞死は、緑内障を含む視神経症[optic neuropathy (ON)；虚血性視神経症、外傷性視神経症、レーベル遺伝性視神経症など]に共通する特徴である。網膜神経節細胞は、網膜の最も内層にあり視神経軸索を網膜から脳の外側膝状体に直接投射することにより、外界からの視覚情報を脳に伝える役割を担っている。網膜神経節細胞死は、酸化ストレス、⁸⁾興奮性アミノ酸、⁹⁾一酸化窒素(NO)¹⁰⁾などの増加及び神経栄養因子(Neurotrophins)の減少^{11,12)}など様々な因子が関与していることが報告されている。なかでも、神経栄養因子を治療ターゲットとした創薬研究が進められており、いくつかの視神経症をターゲット対象疾患とし

た臨床試験が実施されている。米国Neurotech社は、神経栄養因子の1つである毛様体神経栄養因子(ciliary neurotrophic factor; CNTF)を放出するように遺伝子改変された不死化ヒト網膜色素上皮細胞(RPE-19)をカプセル(長さ約6 mm)に封入したレネクス(Renexus; NT-501)を、眼内に留置する徐放性デバイス(18ヵ月にわたり持続的に放出)を用いて、緑内障を対象疾患とした第2相臨床試験(NCT02862938)を実施した。本剤は、網膜中心部である黄斑が両眼性に徐々に障害されることにより視機能障害を呈する黄斑部毛細血管拡張症2型(Macular Telangiectasia type 2)を対象疾患とした第2相臨床試験(NCT01949324)が先行して実施され、24ヵ月の観察期間において網膜変性の進行抑制効果が検出されており、¹³⁾第3相臨床試験(NCT03319849, NCT03316300)が進められている。このように、神経栄養因子の神経保護作用はこれまでも期待されていたが、生体内半減期が短いことや、標的組織や細胞への送達が難しいなどの薬物送達技術(drug delivery system; DDS)や全身性副作用により臨床応用が進まなかった。今後、上記のような細胞又は薬物送達技術を応用することにより

(A)

(B)

(C)

Fig. 2. AQEE-30 Suppresses the Loss of RGCs, but Does Not Change the Number of Microglia Induced by Optic Nerve Crush (ONC)¹⁷⁾

(A) Representative images showing fluorogold-labeled retinal ganglion cells (RGCs) in flat-mounted retinas at 10 d after the ONC. (B) The number of surviving RGCs was counted at the central, middle, and peripheral areas. (C) The total number of surviving RGCs is shown. AQEE-30 inhibited the loss of RGCs. Data are represented as the means $\pm$ SEMs. ** $p < 0.01$ versus sham group. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus vehicle-treated group. Scale bar = 50 μ m.

臨床応用が推進されることが期待される。

近年、遺伝子治療薬の医薬品承認が相次いでいるが、眼科分野では初となる希少疾患遺伝性網膜ジストロフィーの RPE65 両対立遺伝子変異患者（レーバー先天性黒内障）を対象疾患とした遺伝性眼科疾患治療薬「ラクスターナ」が 2017 年に U.S. Food and Drug Administration (FDA) に承認された（日本では未承認）。ラクスターナ（Luxturna: voretigene neparvovec-rzyl）は、アデノ随伴ウイルスベクター（AAV2-hRPE65v2）を用いた遺伝子治療薬で、治療開始時に網膜下に 1 回投与することで標的細胞である網膜色素上皮細胞において正常な RPE65 タンパク質が恒常的に発現する。本治療により患者の視機能は著明に改善し、その改善効果は 4 年後においても維持されていることが確認されて

いる。^{14,15)} このような著明な臨床効果の一方で、その治療には片眼で 42.5 万ドル、両眼で 85 万ドル（約 9,000 万円）の医療費が必要となることが遺伝子治療薬の大きな課題である。アステラス製薬株式会社は、眼科領域における新規の遺伝子治療の開発に注力する英国 Quethera 社を買収（2018 年 8 月 10 日）し、緑内障患者の網膜に治療遺伝子を発現させる遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（rAAV）を活用した遺伝子治療技術を獲得した。本技術は、脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor; BDNF）とその受容体 TrkB を同時に過剰発現する遺伝子治療コンストラクト（AAV2 TrkB-2A-mBDNF）により、リガンドと受容体を同時に発現させ、細胞生存経路を持続的に活性化されることにより BDNF の効果を長期間維持するように設

計された内容である。¹⁶⁾ AAV2 TrkB-2A-mBDNF は、マウスの眼硝子体内に投与することにより網膜全層、特に網膜神経節細胞及び視神経に両遺伝子産物を6ヵ月間にわたり発現させることが可能であり、マウス視神経挫滅及び慢性高眼圧モデルによる網膜神経節細胞死に対して保護作用を示すことが報告されている。¹⁶⁾ このように遺伝子治療薬の開発が加速することにより、治療法のない多くの難治性疾患の治療が可能になることが期待される。しかし、有効性が期待される反面、高額な医療費が予測されることから緑内障のような有病率の高い疾患 (common disease) においては、若年発症の遺伝性又は予後不良の進行性の患者層に限定して使用されることが予想される。

筆者らは、緑内障病態解明の過程でマウス視神経挫滅後の網膜及び視神経において神経分泌タンパク質である VGF nerve growth factor inducible (VGF) が増加することを見出した。¹⁷⁾ この VGF はエネルギーバランスの維持及び海馬シナプスの可塑性への関与が報告されている神経分泌タンパク質で、神経栄養因子である神経成長因子 (nerve growth factor; NGF) 及び BDNF により誘導されることが知られている。^{18,19)} 全長 VGF タンパク質は、プロホルモン転換酵素 1/3 及び 2 (PC1/3, PC2) により切断され、VGF₅₅₆₋₅₇₆ (TLQP 21), VGF₅₈₈₋₆₁₇ (AQEE30) など6種類以上の VGF 由来ペプチドが産生されることが報告されている。これらの VGF 由来ペプチドは、シナプス可塑性、神経新生、神経突起伸張作用など神経機能の制御に重要な役割を担っており、精神疾患及び神経変性疾患などの病態に深く関与していることが示唆されている。²⁰⁾ 筆者らは、VGF 由来ペプチドの一種である AQEE30 がラット初代培養網膜神経節細胞の細胞生存及び神経突起伸張促進作用を有すること (Fig. 1)、さらにマウス視神経挫滅後の網膜神経節細胞死に対して強力な細胞保護作用を有することを明らかにした (Fig. 2)。¹⁷⁾ AQEE30 の細胞保護作用及び神経突起伸張促進作用は、BDNF/CNTF の併用効果をほぼ同等であった。このような中分子ペプチドをペプチド修飾や DDS 技術により医薬品として応用できる可能性も期待できる。

5. まとめ

緑内障治療神経保護の臨床開発は、メマンチンの

臨床試験 (検証試験) の失敗から10年以上ほとんど進展しなかったが、臨床評価指標の改善、遺伝子治療薬の可能性などを契機によりようやく進みはじめた。今後、更なる技術革新や病態研究の進展により画期的な治療薬が開発されることを期待したい。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Suzuki Y., Yamamoto T., Araie M., Iwase A., Tomidokoro A., Abe H., Shirato S., Kuwayama Y., Mishima H. K., Shimizu H., Tomita G., Inoue Y., Kitazawa Y., *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, **112**, 1039–1058 (2008).
- 2) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, *Am. J. Ophthalmol.*, **126**, 498–505 (1998).
- 3) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, *Am. J. Ophthalmol.*, **126**, 487–497 (1998).
- 4) Weinreb R. N., Liebmann J. M., Cioffi G. A., Goldberg I., Brandt J. D., Johnson C. A., Zangwill L. M., Schneider S., Badger H., Bejani M., *Ophthalmology*, **125**, 1874–1885 (2018).
- 5) Krupin T., Liebmann J. M., Greenfield D. S., Ritch R., Gardiner S., *Am. J. Ophthalmol.*, **151**, 671–681 (2011).
- 6) Saylor M., McLoon L. K., Harrison A. R., Lee M. S., *Arch. Ophthalmol.*, **127**, 402–406 (2009).
- 7) Sena D. F., Lindsley K., *Cochrane Database Syst. Rev.*, (1), CD006539 (2017).
- 8) Bonne C., Muller A., Villain M., *Gen. Pharmacol.*, **30**, 275–280 (1998).
- 9) Dreyer E. B., *J. Glaucoma*, **7**, 62–67 (1998).
- 10) Neufeld A. H., *J. Glaucoma*, **7**, 434–438 (1998).
- 11) Ghaffariyeh A., Honarpisheh N., Shakiba Y., Puyan S., Chamacham T., Zahedi F., Zarineghbal M., *Optometry*, **80**, 635–638 (2009).
- 12) Oddone F., Roberti G., Micera A., Busanello A., Bonini S., Quaranta L., Agnifili L., Manni G., *PLoS One*, **12**, e0168565 (2017).
- 13) Chew E. Y., Clemons T. E., Jaffe G. J., Johnson C. A., Farsiu S., Lad E. M., Guymer R., Rosenfeld P., Hubschman J. P., Constable I.,

- Wiley H., Singerman L. J., Gillies M., Comer G., Blodi B., Elliott D., Yan J., Bird A., Friedlander M., *Ophthalmology*, **126**, 540–549 (2019).
- 14) Maguire A. M., Russell S., Wellman J. A., Chung D. C., Yu Z. F., Tillman A., Wittes J., Pappas J., Elci O., Marshall K. A., McCague S., Reichert H., Davis M., Simonelli F., Leroy B. P., Wright J. F., High K. A., Bennett J., *Ophthalmology*, **126**, 1273–1285 (2019).
- 15) Russell S., Bennett J., Wellman J. A., *et al.*, *Lancet*, **390**, 849–860 (2017).
- 16) Osborne A., Khatib T. Z., Songra L., Barber A. C., Hall K., Kong G. Y. X., Widdowson P. S., Martin K. R., *Cell Death Dis.*, **9**, 1007 (2018).
- 17) Takeuchi H., Inagaki S., Morozumi W., Nakano Y., Inoue Y., Kuse Y., Mizoguchi T., Nakamura S., Funato M., Kaneko H., Hara H., Shimazawa M., *Sci. Rep.*, **8**, 16443 (2018).
- 18) Bozdagi O., Rich E., Tronel S., Sadahiro M., Patterson K., Shapiro M. L., Alberini C. M., Huntley G. W., Salton S. R., *J. Neurosci.*, **28**, 9857–9869 (2008).
- 19) Alder J., Thakker-Varia S., Bangasser D. A., Kuroiwa M., Plummer M. R., Shors T. J., Black I. B., *J. Neurosci.*, **23**, 10800–10808 (2003).
- 20) Mizoguchi T., Hara H., Shimazawa M., *Cell. Mol. Neurobiol.*, **39**, 721–727 (2019).