

2019年12月17日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

選択的 PPAR α モジュレーターによる新規網膜症治療薬の可能性

—ペマフィブラートの抗血管新生作用への期待—

慶應義塾大学医学部眼科学教室の坪田一男教授、栗原俊英特任准教授、富田洋平訪問研究員、小澤信博助教らの研究グループは、興和株式会社（本社：名古屋市）と、抗高脂血症薬の選択的ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α （以下、PPAR α ）モジュレーター（注1）であるペマフィブラート（パルモディア[®]、興和株式会社）が網膜症のモデルマウスで、網膜の病的血管新生を有意に抑制することを確認しました。

さらに、ペマフィブラートは、肝臓での線維芽細胞増殖因子 21（以下、FGF21）（注2）の発現を亢進させ、血漿 FGF21 濃度を高めることで、網膜の血管新生抑制に作用していることを見出しました。

今回の研究成果はペマフィブラートが網膜症を抑制する可能性がある新しい知見であり、この知見を発展させることで、世界に多く存在する網膜症を原因とする失明を防ぐ治療薬となることが期待されます。

今回の研究成果は、11月23日（グリニッジ標準時）に学際的総合ジャーナル『International Journal of Molecular Sciences』（オンライン版）に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

現在、糖尿病網膜症（diabetic retinopathy：以下、DR）や加齢黄斑変性（age-related macular degeneration：以下、AMD）は日本の失明原因の上位を占めていますが、その共通の病態として、病的血管新生という特徴があります。近年までに抗血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor：以下、VEGF）療法（注3）が確立され、一定期間においては完全矯正視力の改善・維持が得られるようになりましたが、高額な医療費、合併症、視力改善困難な症例等、多くの課題が存在します。

海外の大規模臨床試験では脂質代謝改善薬であるフェノフィブラートが DR の進行を抑制したという結果が得られ、注目を集めました。その作用メカニズムは、PPAR α の活性化にあるとされていましたが、DR に対する治療効果のメカニズムには、いまだ統一された見解はありません。また、AMD の発症メカニズムも不明な点が多く、AMD と脂質沈着との関連も報告されており、脂質のコントロールも疾患の制御に重要な要素になると考えられています。

近年、選択的 PPAR α モジュレーター（以下、SPPARM α ）であるペマフィブラート（パルモディア[®] 錠, K-877, 興和株式会社）が、高脂血症に対する治療薬として日本で承認され、

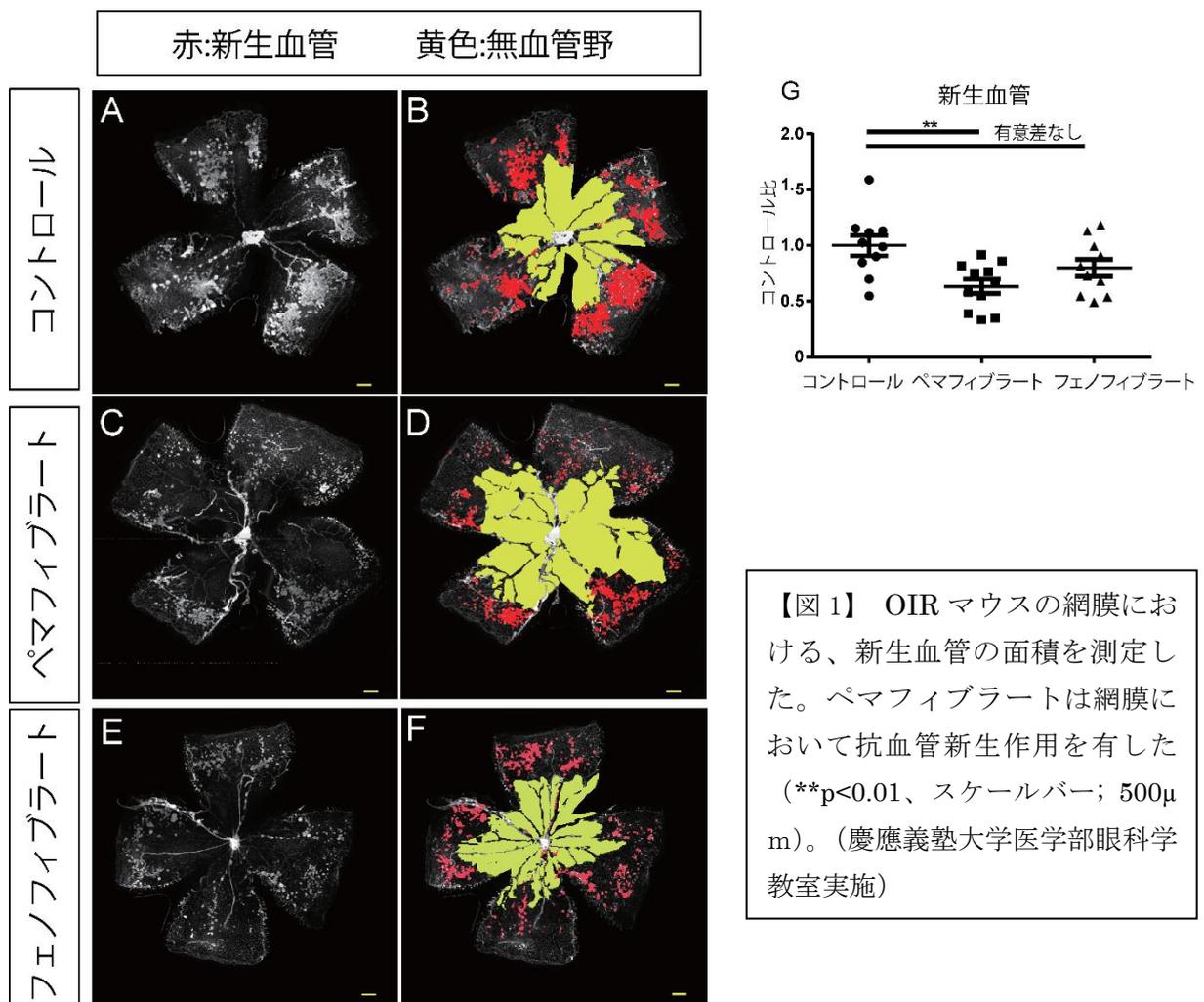
発売が開始されました。ペマフィブラートは、既存薬であるフェノフィブラートと同等の血清のトリグリセリド (TG) 低下作用と、HDL コレステロールの上昇作用を持ちますが、腎代謝であるフェノフィブラートと違い肝代謝であるため、軽度腎障害のある患者への利用が期待されています。さらに、ペマフィブラートはフェノフィブラートより特異的に PPAR α を活性化させると言われていますが、未だ眼疾患への評価の報告はありませんでした。

本研究では、網膜の病的血管新生のモデルである酸素誘導性網膜症 (OIR) モデルマウスで、ペマフィブラート投与による抗血管新生効果を検討しました。また、そのメカニズムについて検討しました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

今回の研究により、①ペマフィブラートが網膜症モデルマウスにおいて、網膜の抗血管新生作用を示すこと、②ペマフィブラートが FGF21 を介して網膜に作用していること、③ペマフィブラートが低酸素誘導因子 (以下、HIF) -1 α (注 4) を抑制し、VEGF 遺伝子 (以下、*Vegfa*) の発現を制御し、血管新生を抑制することを見出しました。

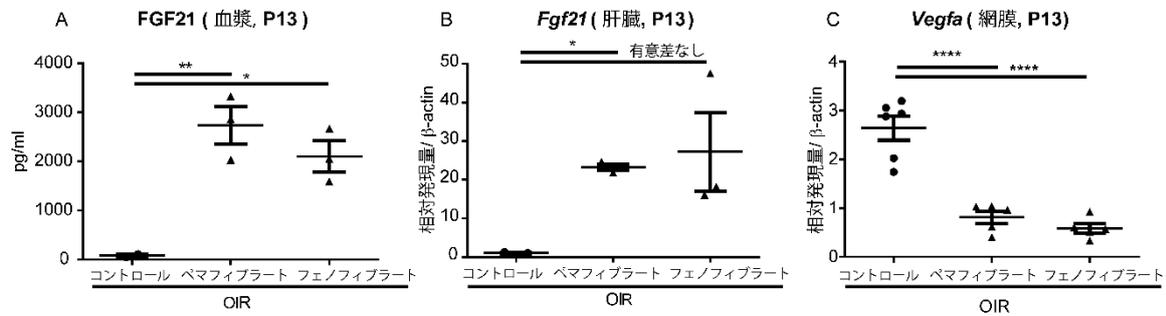
1) OIR モデルマウスで、ペマフィブラート投与群では、投与されていないコントロール群に比べ、網膜での病的血管新生が有意に抑制されました ($p < 0.01$)。また、今回の実験において、海外の大規模臨床試験で DR の進行を抑制したとされるフェノフィブラート投与群では、有意な病的血管新生の抑制効果は認められませんでした (図 1)。



【図 1】 OIR マウスの網膜における、新生血管の面積を測定した。ペマフィブラートは網膜において抗血管新生作用を有した (** $p < 0.01$ 、スケールバー; 500 μ m)。(慶應義塾大学医学部眼科学教室実施)

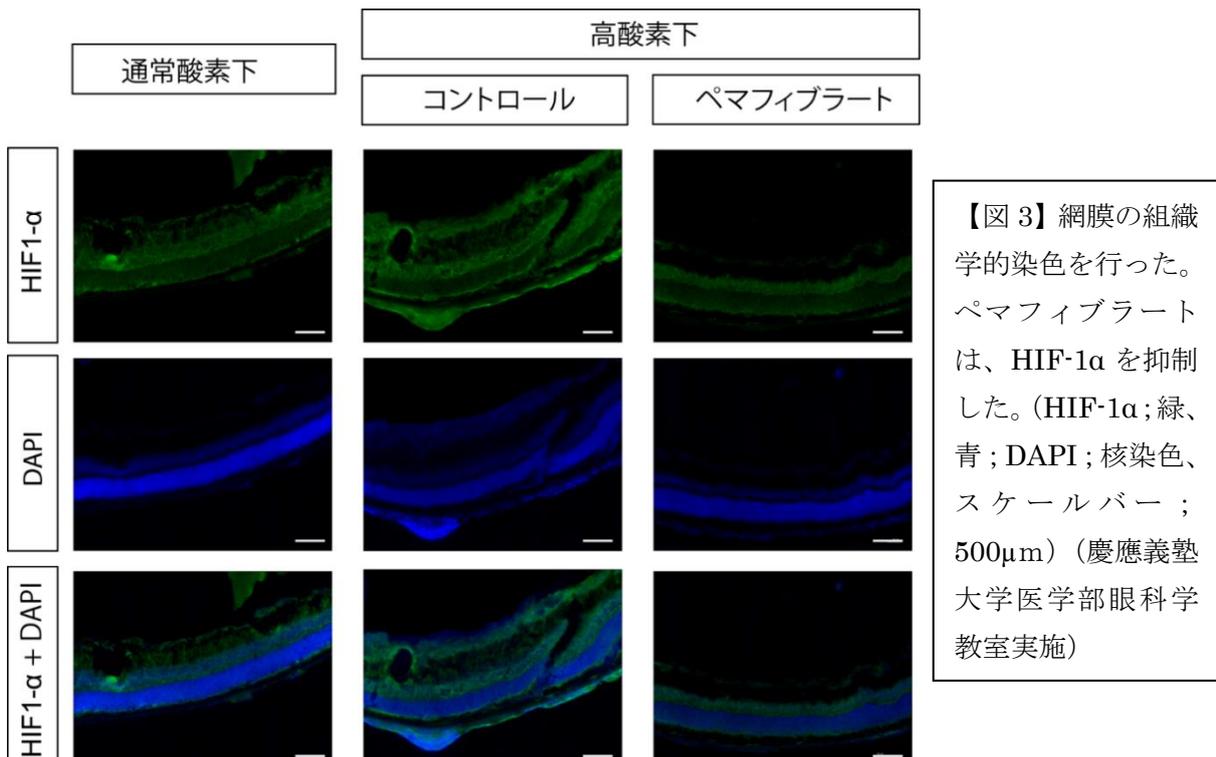
2) ペマフィブラートの投与により、肝臓の *Fgf21* 遺伝子 (以下、*Fgf21*) の発現の亢進と、血漿中の FGF21 濃度の上昇、網膜での *Vegfa* の発現低下を確認しました (図 2)。

また、網膜での *Fgf21* の発現には変化がなく、ペマフィブラートは肝臓における *Fgf21* の発現を亢進することで血中 FGF21 濃度を上昇させ、網膜に到達した血中 FGF21 が抗血管新生に作用する可能性を見出しました。また、フェノフィブラート投与群では、血漿中の FGF21 の濃度の上昇と、網膜での *Vegfa* の発現低下を認めましたが、肝臓での *Fgf21* の発現亢進は、コントロールと比べ有意ではありませんでした。

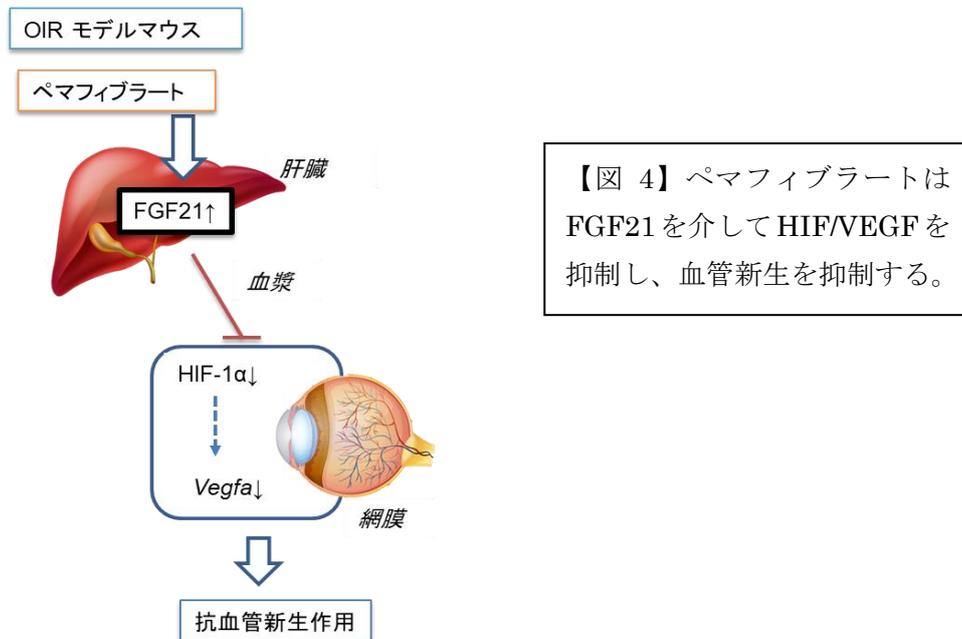


【図 2】 OIR モデルに対し、ペマフィブラートを投与後、FGF21 の血漿濃度(A)、肝臓での発現(B)、*Vegfa* の網膜での濃度(C)を測定した。ペマフィブラートは肝臓での *Fgf21* の発現を亢進し、FGF21 の血漿濃度を上昇させ、また網膜での *Vegfa* の発現を低下させた。(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$, P13 ; 出生後 13 日目) (慶應義塾大学医学部眼科学教室、興和株式会社実施)

3) ペマフィブラートの投与により、免疫組織化学染色にて網膜での HIF-1 α 発現抑制が認められました (図 3)。また、培養網膜細胞を使った実験でも、FGF21 が直接 HIF 活性を抑制していることを確認しました。



【図 3】 網膜の組織学的染色を行った。ペマフィブラートは、HIF-1 α を抑制した。(HIF-1 α ; 緑、青; DAPI; 核染色、スケールバー; 500 μm) (慶應義塾大学医学部眼科学教室実施)



【図 4】 ペマフィブラートは FGF21 を介して HIF/VEGF を抑制し、血管新生を抑制する。

近年、長期作用型の FGF21 が、網膜、脈絡膜において、病的新生血管を抑制するという報告 (Fu Z., et al. *Cell Reports*, 2017) や、神経網膜の保護効果を持つという報告がなされています (Fu Z., et al. *Diabetes*, 2018)。

現在、世界各国で約 1 万人の患者を対象とした大規模な国際共同治験「PROMINENT 試験」が行われており、網膜疾患に関する解析も行われる予定です。

今後、研究グループは、さらに FGF21 とその網膜症発症・進行との関りを検討することで、失明を防ぐ治療薬の開発の一助となることが期待されます。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP15K10881、JP18K09424、興和生命科学振興財団の支援によって、行われました。

4. 論文

タイトル : Pema fibrate Prevents Retinal Pathological Neovascularization by Increasing FGF21 Level in a Murine Oxygen-Induced Retinopathy Model

タイトル和訳 : ペマフィブラートは、酸素誘導性網膜症モデルマウスにおいて、FGF21 を増加させることにより、病的血管新生を抑制させる

著者名 : 富田洋平、小澤信博、三輪幸裕、石田文子、太田雅之、坪田一男、栗原俊英

掲載誌 : International Journal of Molecular Sciences

DOI : 10.3390/ijms20235878.

【用語解説】

(注 1) 選択的 PPARα モジュレーター (SPPARMa) : 日本においては、ペマフィブラート (パールモディア® 錠, K-877, Kowa Company, Ltd.) が、高脂血症に対する治療薬として承認され、発売が開始されました。本剤は、フェノフィブラート系薬剤でみられる副作用の発現を軽減させ、腎疾患のある患者やスタチンとの併用等の使用制限が少ない薬剤を

目指して開発されました。

- (注 2) 線維芽細胞増殖因子 (FGF) 21 : FGF ファミリーの一つで、209 アミノ酸からなる分泌蛋白であり、2000 年に報告されました (Nishimura T., et al. *Biochim Biophys Acta*, 2000)。FGF21 の全身投与により、血糖・中性脂肪の低下作用、膵 B 細胞の機能の維持、肥満と脂肪肝の改善、レプチン抵抗性の改善、LDL-C の低下・HDL-C の増加、adiponectin の増加など、さまざまな効果が報告されています。
- (注 3) 抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 療法 : VEGF は、血管内皮細胞の増殖、血管新生の促進、血管透過性の亢進作用等をもつことから、血管新生が重要な役割を果たす各種疾患との関連が考えられています。眼科領域では、抗 VEGF 薬は、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、近視性脈絡膜新生血管が適応症として承認されています。
- (注 4) 低酸素誘導因子 (HIF) -1 α : HIF-1 α は、低酸素環境下におかれた細胞が生存に必要なさまざまな遺伝子発現を制御する組織恒常性維持に重要な転写因子で (Wang GL and Semenza GL., *J Biol Chem*. 1995)、2019 年のノーベル医学生理学賞の対象となったことでも注目されています。HIF-1 α は低酸素状態でタンパク分解を免れると、核内へ移行し、標的遺伝子である血管新生因子である *Vegfa* や造血因子エリスロポエチンなどの発現を誘導します (Forsythe JA., et al, *Mol Cell Biol*. 1996)。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部眼科学教室
特任准教授 栗原 俊英 (くりはら としひで)
TEL : 03-5363-3204 FAX : 03-5363-3274
E-mail : kurihara@z8.keio.jp
<http://ophthal.med.keio.ac.jp/>
<http://lab.ophthal.med.keio.ac.jp/program/kuriharas-lab>

教授 坪田 一男 (つばた かずお)
TEL : 03-5363-3269 Fax : 03-3358-5961
E-mail : tsubota@z3.keio.jp
<http://ophthal.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学
信濃町キャンパス総務課 : 鈴木・山崎
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612
E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>
※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。