

2020年10月9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糖尿病網膜症治療薬の可能性

—ペマフィブラートの網膜神経保護への期待—

慶應義塾大学医学部眼科学教室の坪田一男教授、栗原俊英専任講師、富田洋平訪問研究員、李徳鎬（大学院医学研究科博士課程1年）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 (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）が糖尿病のモデルマウスにおいて、網膜神経の機能保護効果を示すことを確認しました。

さらに、ペマフィブラートは、線維芽細胞増殖因子 21 (FGF21)（注2）の血中濃度を高めることで、網膜のシナプトフィジン（注3）の発現を維持し、網膜神経の機能保護効果があることを見出しました。

今回の研究成果は 2019 年に同研究室が報告したペマフィブラートの網膜での抗血管新生作用に加え新たな知見であり、さらに発展させることで、世界に多く存在する糖尿病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、2020年8月28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

糖尿病網膜症は、現在も日本の失明原因の上位を占めています。近年までに網膜光凝固術や硝子体手術といった治療が確立し、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糖尿病網膜症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 （ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α ）の活性化にあるとされてきましたが、糖尿病網膜症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。

日本では現在、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発売されています。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低下作用と、高比重リポタンパク（HDL）コレステロールの上昇作用を持つと報告されています。本研究グループは昨年、増殖糖尿病網膜症で起こる網膜の病的血管新生を再現した酸

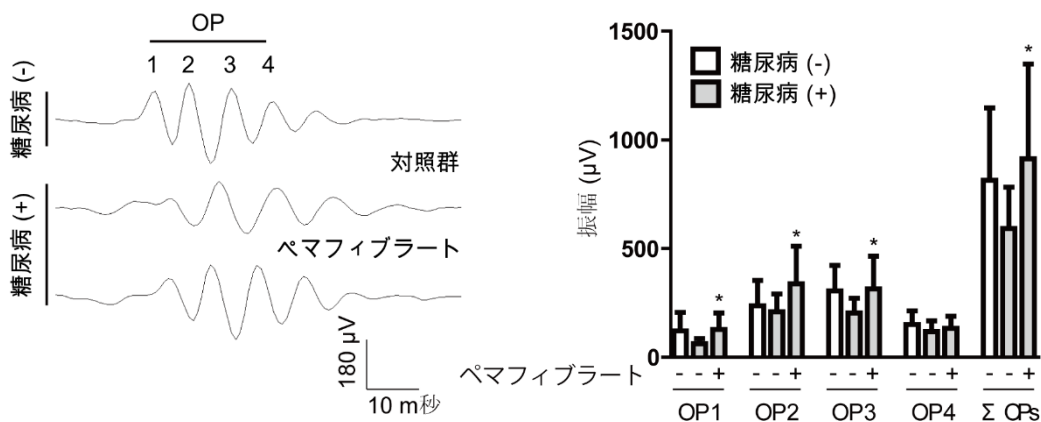
素誘導性網膜症モデルマウス（注4）で、ペマフィブラート投与による抗血管新生効果を発表しました（Tomita Y et al. *Int J Mol Sci.* 2019、本学プレスリリース

（<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2019/12/17/191217-3.pdf>）。さらに、別のグループからも本薬剤のラット糖尿病網膜症モデルにおける抗炎症作用および、血管透過性亢進抑制作用が報告されました（Shiono A et al. *Sci Rep.* 2020）。一方、糖尿病網膜症で引き起こされる神経障害への本薬剤の効果については未だ不明であったため、今回、網膜に神経障害を持つ糖尿病モデルマウスを用いて、ペマフィブラート投与の網膜神経への保護効果と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

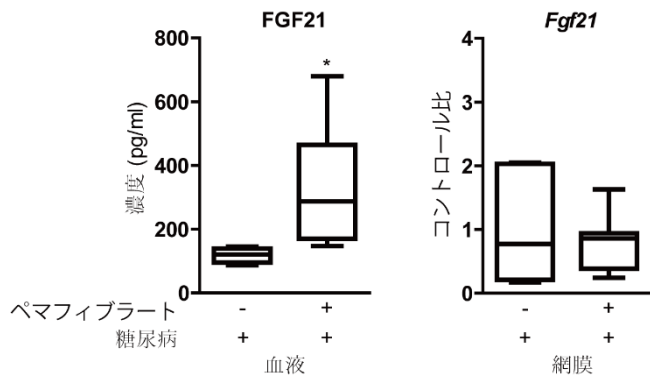
今回の研究により、①ペマフィブラートが糖尿病モデルマウスにおいて、網膜神経の機能保護作用を示すこと、②ペマフィブラートが血中における FGF21 の発現制御を介して網膜に作用していること、③ペマフィブラートが網膜でのシナプトフィジン発現を維持していることを見出しました。

(1) 糖尿病性網膜症は、網膜機能を測定するための電気生理学的検査（網膜電図）において、早期より律動様小波（oscillatory potential; OP）に異常が見られることで知られています。糖尿病誘導後のマウスに対してペマフィブラートを投与したところ、基剤投与に比べ、網膜電図で低下した OP 波が回復することを確認しました（図1）。OP 波は網膜の内層に存在する神経細胞の機能を表していると言われていています。つまり OP 波が改善したという結果より、ペマフィブラートが神経網膜の保護作用を有する可能性が示唆されました。



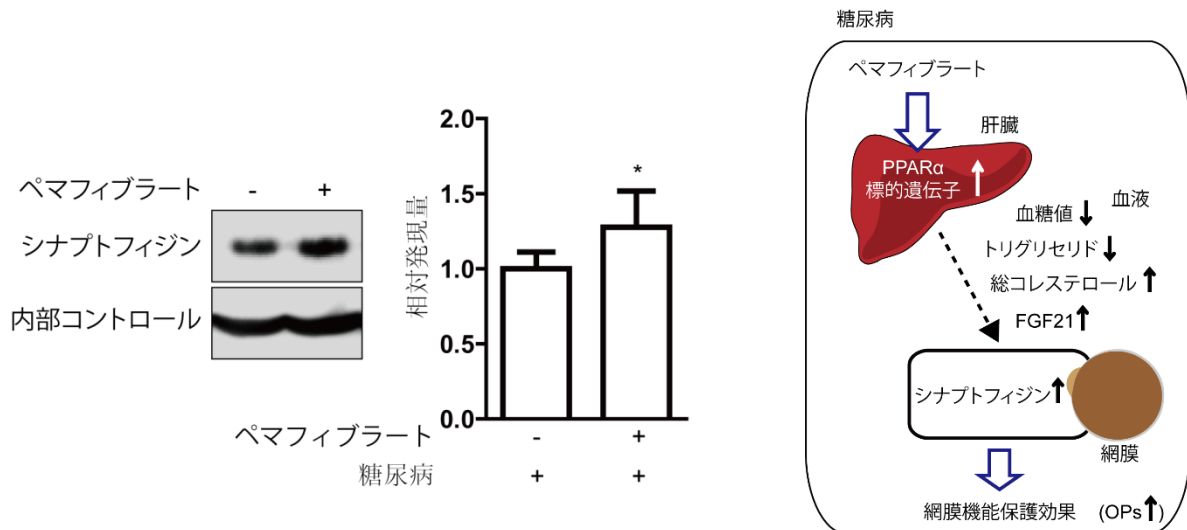
【図1】網膜電図にてペマフィブラート投与により、基剤投与に比べ低下していた律動様小（OP）波が回復した（ $p < 0.05$ ）。

(2) 本研究グループは以前の報告で、ペマフィブラートが FGF21 の血中濃度が亢進することを報告しました。また、長期作用型の FGF21 がマウス糖尿病モデルにおいて神経網膜保護効果があることが報告されています（Fu Z et al. *Diabetes*, 2018）。そこで本グループはペマフィブラートの投与により、血中の FGF21 濃度が上昇することを確認しました（図2）。一方、網膜での FGF21 の発現には変化がなく、ペマフィブラートは血中 FGF21 濃度を上昇させることにより網膜に間接的に作用する可能性を見出しました。



【図 2】
糖尿病マウスに対してペマフィブラートを投与したところ、FGF21 の血中濃度が上昇した (p<0.05)。

(3) 糖尿病網膜ではシナプトフィジン発現低下とともに神経機能が低下することがわかっています (Kurihara T et al. *Diabetes*. 2008)。そこでペマフィブラートの投与によるシナプトフィジンの発現変化を検討したところ、ウエスタンブロッティング法にて、糖尿病マウス網膜でのシナプトフィジン発現亢進を認めました (図 3)。また、培養細胞において、FGF21 がシナプトフィジンの発現の亢進をすることも観察しました。以上より、ペマフィブラートが血中の FGF21 の濃度を上昇させ、網膜においてシナプトフィジンの発現を亢進することにより、神経機能保護効果を示す可能性を見出しました (図 4)。



【図 3】
糖尿病マウスに対してペマフィブラートを投与したところ、網膜におけるシナプトフィジンタンパクの発現が亢進した (p<0.05)。

【図 4】
ペマフィブラートは FGF21 を介して網膜のシナプトフィジンを維持し、神経機能保護作用を示す。

先に示したように、長期作用型の FGF21 が、糖尿病マウスモデルの神経網膜の保護効果を持つという報告や、マウス網膜において血管透過性亢進を抑制するという報告 (Tomita Y, et al. *Int J Mol Sci*. 2020) がなされています。これらの報告はペマフィブラートが FGF21 を介して網膜に対して作用する、という本研究の仮説を支持していると考えます。

現在ペマフィブラートは、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」が行われております。今後はさらに FGF21 とその網膜症発症・進行との関わ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）、公益財団法人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：Pemafibrate Protects Against Retinal Dysfunction in a Murine Model of Diabetic Retinopathy

タイトル和訳：糖尿病マウスモデルにおけるペマフィブラートの網膜機能の保護効果

著者名：富田洋平、李徳鎬、三輪幸裕、姜効炎、太田雅之、坪田一男、栗原俊英

掲載誌：International Journal of Molecular Sciences

DOI：10.3390/ijms21176243

【用語解説】

- (注 1) 選択的 PPAR α モジュレーター (SPPARM α)：日本では、抗高脂血症薬としてペマフィブラート (パルモディア[®]錠, K-877, Kowa Company, Ltd.) が販売されています。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、ヒト FGF 21 は 209 アミノ酸、マウス FGF 21 は 210 アミノ酸からなる分泌蛋白です (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 β 細胞の機能の維持、肥満と脂肪肝の改善が報告されています。またマウスの網膜において、抗血管新生作用、神経保護効果、血管透過性亢進の抑制など、さまざまな効果が報告されています。
- (注 3) シナプトフィジン：p38-1 と呼ばれるシナプス小胞膜タンパク質で、アルツハイマー型認知症や、パーキンソン病の患者さんの脳では発現が低下されていると報告されております。また本研究グループは過去に糖尿病モデルマウスの網膜においてシナプトフィジンが有意に低下していることを報告しており (Kurihara T et al. *Diabetes*. 2008)、網膜神経機能への関与が示唆されています。
- (注 4) モデルマウス (モデル動物)：動物実験に有用なマウス (動物) を意味します。

※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

専任講師 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://lab.opththal.med.keio.ac.jp/program/kuriharas-lab>

教授 坪田 一男（つぼた かずお）

TEL : 03-5363-3269 Fax : 03-3358-5961

E-mail : tsubota@z3.keio.jp

<http://opththal.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚

〒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。