



令和元年 12 月 11 日

報道機関 各位

東北大学病院
東北大学大学院医学系研究科

世界初、カルパイン阻害薬による 網膜中心動脈閉塞症 医師主導治験開始 -網膜神経保護治療の確立へ-

【発表のポイント】

- 網膜中心動脈閉塞症(以下 CRAO)は、網膜の動脈が詰まって血液が流れなくなり、網膜にある神経細胞が障害されて視力が急速に低下する病気である。
- 発症した場合、不可逆的な重度の視力低下を起こす。
- 発症頻度は 10 万人に 1 人とされており、現在、科学的に効果が認められた治療法は存在しない。
- CRAO 患者に対し、世界で初めてカルパイン阻害剤を網膜神経保護薬として使用する医師主導治験を 2019 年 12 月より実施する。
- 網膜神経保護治療を確立させることで、失明原因第 1 位の緑内障などのその他の網膜疾患に対する治療への展開が期待される。

【概要】

網膜中心動脈閉塞症(以下 CRAO)は、心筋梗塞や脳梗塞のように網膜の動脈が詰まって血液が流れなくなり、網膜神経節細胞が障害されて急速に不可逆的な重度の視力低下を起こします。現在は科学的に効果が認められた治療法は存在せず、発症後早期に神経細胞を保護することが重要と考えられています。

動脈が詰まった時や血液の流れが改善した時、網膜神経節細胞内のカルシウム濃度が異常に上昇してタンパク質分解酵素であるカルパインが過剰に活性化し、網膜神経節細胞の細胞死が誘導されます。カルパイン阻害剤は活性化したカルパインの活性中心に入り酵素活性を阻害し細胞死を抑制します。

眼科学分野の中澤 徹教授、津田 聡助教らの研究グループは、重度の視力低下を起こす CRAO に対し、世界で初めてカルパイン阻害剤を網膜神経保護薬として使用する医師主導治験を 2019 年 12 月より実施します。

【詳細な説明】

東北大学大学院医学系研究科眼科学分野の中澤 徹教授、津田 聡助教らの研究グループは、網膜中心動脈閉塞症 (Central Retinal Artery Occlusion; CRAO) を対象とした世界初のカルパイン阻害剤による網膜神経保護の医師主導治験を実施します。

国内のデータベースに基づく2018年度のCRAO推定患者数は、2,500人前後で希少疾患に属します。CRAOは網膜中心動脈の閉塞により急激な視力低下・視野障害が生じる急性の虚血性眼疾患で、虚血に伴い細胞内へ流入したカルシウムに活性化されたカルパインにより、基質タンパク質の分解が亢進して細胞死が誘導されます。カルパインはカルシウムにより活性化されるシステインプロテアーゼ(タンパク質分解酵素)で、基質タンパク質の限定分解により細胞の恒常性維持に重要な役割を果たすと考えられています。カルパインファミリーのうち、標準型カルパインであるカルパイン1及びカルパイン2の活性化は、細胞内カルシウム濃度と内因性阻害物質であるカルパスタチンによって制御されています。しかし、虚血・再灌流により網膜神経節細胞内カルシウム濃度が異常に上昇すると、カルパインの過剰な活性化により、網膜神経節細胞死が誘導されます(図1)。

これらの細胞死を抑制すると考えられているのがカルパイン阻害剤です。その作用は選択的かつ可逆的で、活性化したカルパインの活性中心に入ることにより酵素活性を阻害します。これまでの検討結果でも、摘出サル網膜の低酸素培養やラットにおける高眼圧負荷による網膜神経節細胞死に抑制効果を示すことが明らかになっています。

既に健常成人での安全性が確認されたことから、今回、虚血・再灌流障害により網膜神経節細胞死が誘導され、不可逆的に視覚障害を起こすCRAOを対象として(図2)、2019年12月より安全性と有効性評価のための医師主導治験を開始します。

本治験は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)による医療研究開発革新基盤創成事業(CiCLE)の支援を受け、また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)との対面助言を経て行われます。

関連リンク:

[東北大学医学部眼科学教室](#)

[2011年11月8日プレスリリース「軸索障害による視神経細胞死におけるカルパイン阻害剤の神経保護効果」](#)

URL : <https://www.med.tohoku.ac.jp/news/1165.html>

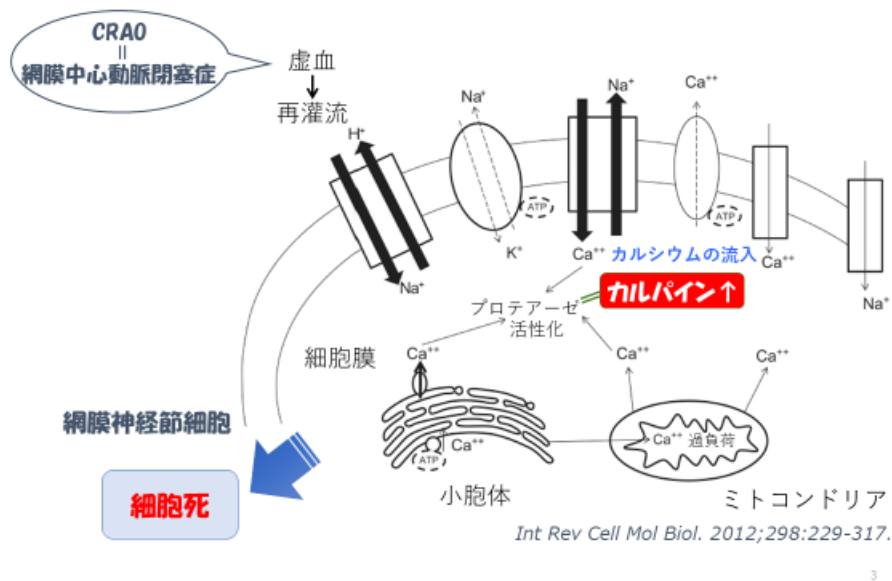
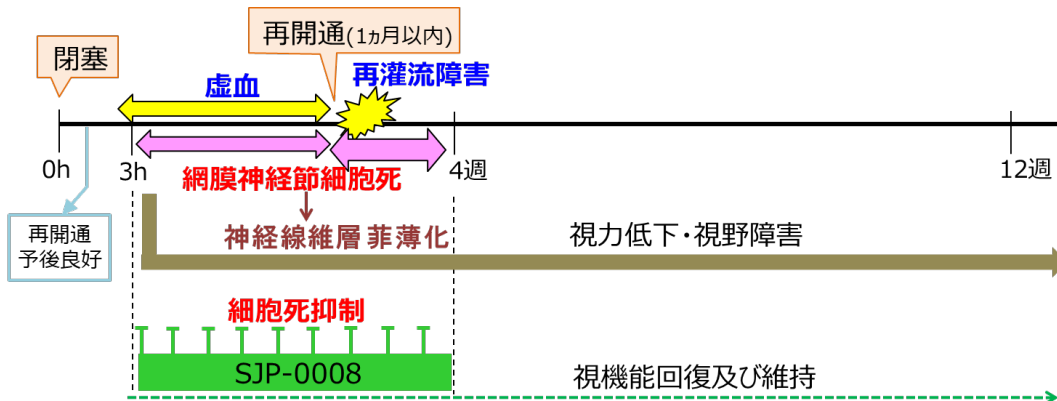


図1 CRAO などの虚血性疾患におけるカルパインの関与



閉塞後早期 (3~48時間以内) から4週まで、SJP-0008 を継続投与することによって

- ・ 虚血により閉塞後40分~3時間以降に進行する網膜神経節細胞死
- ・ 再開通に伴う再灌流障害
(閉塞後3日以内の自然再灌流は40%以上、1ヵ月以内の自然再灌流は約80%)

を抑制し、神経を保護することで、その後の視機能回復及び維持が期待できる

図2 CRAO に対するカルパイン阻害剤の治療コンセプト

【問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科 神経感覚器病態学講座・眼科学分野

教授 中澤 徹 (なかざわ とおる)

助教 津田 聡 (つだ さとる)

TEL: 022-717-7294

FAX: 022-717-7298

E-mail: ntoru@oph.med.tohoku.ac.jp

E-mail: tsuda@oph.med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学病院 広報室

TEL: 022-717-7149

FAX: 022-717-8931

E-mail: pr@hosp.tohoku.ac.jp