

病態形成に関わる生体機能因子の探索並びに 機構の解析に基づく医薬品開発研究



開発研究として、中枢神経疾患および網膜疾患に関する病態解明ならびに治療薬開発の研究を基盤に、臨床開発・上市を目指してきました。これまでも種類の新たな（片頭痛治療薬、緑内障治療薬）を創出し、上市しつなげることができた。基礎研究としては、諸種の遺伝子発現動物や臨床サンプルを用いて、中枢神経系および眼科系の病態形成に関わる生体機能因子の探索ならびに機構の解析を行ってきた。ヒトや動物由来細胞培養系およびヒト疾患IPS細胞を用いて病態を反映し

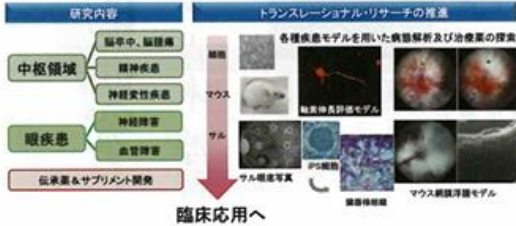
薬学会賞受賞研究

関連記事11～14面

岐阜薬科大学学長

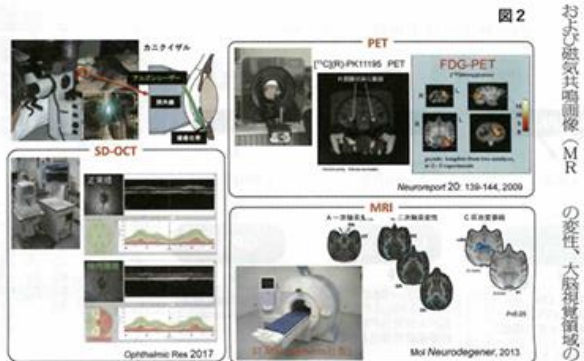
原英彰

- 図1
- 緑内障、加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症などの眼疾患に関する病態解明及び創薬研究
 - 脳卒中及び精神疾患などに代表される中枢性疾患に関する病態解明及び創薬研究
 - IPS細胞など幹細胞を用いた病態解明及び創薬研究
 - 伝承薬及びサブプレートの新規薬理作用に関する研究

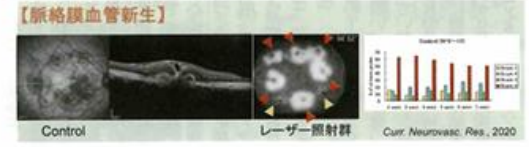


た invitro の実験モデルを開発した。また、マウス、コモンマウス、およびカニサイザル等の invitro 各種動物病態モデルを確立した。特に、緑内障、網膜静脈閉塞症、萎縮型加齢黄斑変性、滲出型加齢黄斑変性の眼疾患モデルの確立を行い、薬効評価や病態解明を行ってきた。さらに、脳卒中、精神疾患などの中枢疾患の病態解明および創薬研究を進めてきた（図1）。

臨床への外挿性の高いカニサイザルを用いて、慢性高眼圧モデルを確立し、網膜障害の臨床診断に用いられている画像診断装置および京都大学霊長部研究所と共同で開発した野野特定系を



用いる実験モデルを確立した。さらに、陽電子放出断層撮影（PET）、光干渉断層撮影（SD-OCT）および磁気共鳴断層撮影（MRI）を用いて、緑内障早期より網膜・視神経の変性に伴い、網膜から大脳皮質野の中経路である外側膝状体の変性、大脳皮質領域の脳



代謝の低下および萎縮、加えて、それらを継ぐ視路に経シナプス変性が起こることから明らかになった（文部科学省分子イメージング研究プログラム）（図2）。

カニサイザルを用いて緑内障（図3の左上図）、網膜静脈閉塞症（図3の右上図）および脈絡膜血管新生（図3の右下図）の各モデルを確立した。これら実験技術は、医薬品開発業務委託機関（CRO）に技術移転し、国内外の製薬企業や研究機関等から多くの試験を受託している。

Tissue kallikreinのVEGF切断作用、脈絡膜血管新生に対する小胞体ストレスや炎症の関与、Metalloproteinase 2/9とApolipoprotein E2/E3の血管新生促進作用、Adiponectinの血管新生および血管透過性促進作用な

どの、様々な血管新生制御因子の探索研究を進めてきた。また、カニサイザル（図3）に加えてマウスの滲出型加齢黄斑変性や網膜静脈閉塞症の各モデルを確立した。これらモデルを用いて、医薬品開発研究所と連携して細胞増殖因子HGF、EGFを標的としたオリシナルの抗体医薬品の創製に成功した（AMED創薬総合支援事業）、現在ヒト化抗体を作製している。また、AMED創薬研究事業の支援により、Growth Differentiation Factor-15（GDF-15）が眼内の線維化形成に關与することを発見し特許を取得し、米国のベンチャー企業と共同でヒトに投与可能な抗GDF-15抗体の開発を進めている。

脳梗塞研究においては、マウス中大脳動脈脳虚血モデルを開発した。この分野では本モデルが世界的に汎用されている。

脳虚血後神経細胞死の機序にNOSが重要な役割を果たし、神経細胞のアポトーシスにCaspaseが関与していることを明らかにした。脳出血病態においては、細胞内鉄蓄積が原因となり誘発される酸化ストレスからBBBの構成成分である血管内皮細胞・ペリサイトを保護することで脳出血病態の増悪を防止することを明らかにした。さらに、細胞内鉄蓄積が原因となり誘発される酸化ストレスからBBBの構成成分である血管内皮細胞・ペリサイトを保護することで脳出血病態の増悪を防止することを明らかにした。