



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

令和 3 年 8 月 31 日

文部科学記者会、科学記者会 御中

岡 山 大 学

光電変換色素 NK-5962 の神経保護効果を発見！

◆発表のポイント

- ・岡山市の株式会社林原（NAGASE グループ）が製造する光電変換色素 NK-5962 は光電変換色素を結合したポリエチレン薄膜の人工網膜（光電変換色素薄膜型人工網膜 OUReP™）の部材です。
- ・NK-5962 分子には光とは関係なく、アポトーシスによる網膜神経細胞死を抑制する作用があることを以前から見出していました。
- ・2018 年より日本医療研究開発機構(AMED)の創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS)の支援により、東京大学、大阪大学と共同研究を行い、NK-5962 の薬物体内動態を調べました。

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域（医）生体機能再生再建医学分野（眼科）の松尾俊彦教授、同大学院ヘルスシステム統合科学研究科の劉詩卉研究員、同学術研究院自然科学学域（工）高分子材料学分野の内田哲也准教授は、2018 年より国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)の支援に基づいて、東京大学創薬機構構造展開ユニットの金光佳世子特任講師および石井真由美特任研究員、大阪大学大学院薬学研究科薬剤学分野の中川晋作教授と共同研究を行い、岡山市の株式会社林原が製造する NK-5962 の薬物体内動態を調べました。その結果、NK-5962 の静脈注射によって効果を発揮する十分な眼球内濃度が得られることが分かりました。NK-5962 は光電変換色素薄膜型人工網膜 (OUReP™) の部材であり、その分子自体に光とは関係なく網膜神経細胞死を抑制する効果があることが分かっています。さらに、静岡県立大学薬学部薬剤学分野の尾上誠良（おのうえ さとみ）教授との共同研究で NK-5962 には光毒性がないことも示しました。

本研究成果は、2021 年 6 月 21 日、スイスの科学誌「*life*」に掲載されました。

網膜色素変性など変性疾患には治療薬がなく、NK-5962 は疾患の進行を遅らせて視力を維持する医薬品の候補になると期待されます。

◆研究者からのひとこと

2018 年 8 月、岡山大学病院で東京大学創薬機構構造展開ユニット＋BINDS 事業紹介セミナーがあり、それをきっかけに支援を申込み、東京の AMED に赴いて研究相談を行い、岡山大学、東京大学、大阪大学の三者で共同研究契約を結び研究を始めました。2019 年 1 月、静岡県立大学の尾上誠良教授が岡山で講演される機会があり、薬物の光毒性測定も実現できました。多くの研究者の協力で網膜神経変性を遅らせる治療薬を実現していきたいと思っております。



松尾教授



内田准教授



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

網膜色素変性は、視細胞が徐々に死滅してゆく遺伝性疾患です。視野が次第に狭くなり、最終的には視力が低下して失明に至ります。その治療方法は残念ながら現状ではありません。治療として期待されるのは、網膜神経細胞死を遅らせる医薬品ですが、現状ではこのような医薬品はありません。

岡山大学では、アメリカの人工網膜とは全く異なる世界初の新方式である「光電変換色素薄膜型」の人工網膜を2002年から医工連携で研究開発してきました。光を吸収して電位差を出力する光電変換色素分子をポリエチレン薄膜（フィルム）に化学結合した岡山大学方式の人工網膜OUReP™です。この新方式の人工網膜は、電流を出力するのではなく、光を受けて電位差（変位電流）を出力し、近傍の神経細胞を刺激することができます。

これまで、「光電変換色素薄膜型」の人工網膜を半年間、網膜変性ラット(RCS ラット)の眼球網膜下に植込んだ試験で、人工網膜に接する網膜組織では神経細胞死が抑制されていることに気づきました。そこで光電変換色素 NK-5962 自体を網膜変性ラットの眼球硝子体に注射してみると、網膜神経細胞死が抑制されることが明らかになりました。この神経細胞死抑制効果、つまり神経保護効果は、光がない中에서도見られ、NK-5962 の光電変換色素としての作用ではなく、別の作用機序があると考えて、現在、次世代シークエンサによる網羅的発現解析を行って手がかりを探しています（未発表）。

<研究成果の内容>

以前私たちが行った研究のデータを使って、培養網膜細胞を使った試験で NK-5962 の 50%阻害濃度(IC50)を計算すると、NK-5962 をラット眼球の硝子体に注射した場合の 50%効果濃度(ED50)とほぼ一致しました。これらの計算に基づいて、まず試験管内で薬物体内動態を推測する ADME⁽¹⁾試験を行いました。その結果に基づいて、ラットに経口投与する量、静脈注射する量を決定し、NK-5962 を実際にラットに投与して血液中および眼球内濃度を測定しました。一方、NK-5962 を点眼した場合の眼球内濃度も測定しました。その結果、経口投与や点眼では眼球内に十分量の NK-5962 は移行しなかったのですが、静脈注射による投与の場合は硝子体内注射した場合と同じくらいの NK-5962 が眼球内に移行していました。

<社会的な意義>

網膜色素変性などの進行性変性疾患では、進行をゆっくりさせて、現在ある視力や視野を少しでも長い間、維持するのが最良の治療です。現在残念ながらこのような薬物はありません。網膜色素変性などの疾患では神経細胞がアポトーシスで死滅していきます。そこで、網膜神経細胞死を抑制する薬物があれば長期間投与することによって変性疾患の進行を緩やかにできるのではないかと考えられます。長期間投与する必要があるので、点眼や内服薬であることが望ましいのですが、今



PRESS RELEASE

回の試験結果から NK-5962 を静脈投与すると眼球内に十分量が移行することが分かりました。今後、剤型を工夫して内服や点眼でも眼球内に移行しやすい NK-5962 製剤を開発していきたいと考えています。NK-5962 はすべての生物学的安全性試験で毒性はなく、その観点からは有望な薬物と考えています。

■論文情報

論文名: Photoelectric dye, NK-5962, as a potential drug for preventing retinal neurons from apoptosis: pharmacokinetic studies based on review of the evidence.

掲載誌: *life*

著者: Toshihiko Matsuo, Shihui Liu, Tetsuya Uchida, Satomi Onoue, Shinsaku Nakagawa, Mayumi Ishii, Kayoko Kanamitsu

DOI: 10.3390/life11060591

<https://www.mdpi.com/2075-1729/11/6/591>

■研究資金

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業および創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）の支援を受けて実施しました。

■補足

NK-5962 のラット硝子体内注射の論文を下記に公開しています

論文名: Photoelectric dye used for Okayama University-type retinal prosthesis reduces the apoptosis of photoreceptor cells.

掲載誌: *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*

著者: Shihui Liu, Toshihiko Matsuo, Osamu Hosoya, Tetsuya Uchida

DOI: 0.1089/jop.2016.0093

<https://www.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/jop.2016.0093>

人工網膜の総説を下記に公開しています

論文名: Photoelectric dye-based retinal prosthesis (OUReP) as a novel type of artificial retina.

掲載誌: *Internal Medicine Review*

著者: Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida

DOI: <http://dx.doi.org/10.18103/imr.v7i1.916>

<https://internalmedicinereview.org/index.php/imr/article/view/916>



PRESS RELEASE

■用語説明

ADME（アドメ）

生体に投与された薬物が、吸収されて体循環血液中に入り、生体内に分布し、肝臓などで代謝され、尿中などに排泄されて生体内から消失する過程。吸収(absorption)、分布(distribution)、代謝(metabolism)、排泄(excretion)の頭文字である。これらの速度過程を記述する領域を薬物動態(PK; Pharmacokinetics あるいは DMPK; Drug Metabolism and Pharmacokinetics)とよぶ。医薬品の開発において ADME 研究は重要な位置を占めている。(公益財団法人日本薬学会 薬学用語解説より)

<https://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?ADME>

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院 ヘルスシステム統合科学学域
(岡山大学病院眼科)
教授 松尾俊彦

岡山大学学術研究院 自然科学学域
准教授 内田哲也
電話/FAX 086-251-8103



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。