

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: セレン化合物を用いた新規ドライアイ治療薬の開発
プロジェクトリーダー	: 興和(株)
所属機関	: 興和(株)
研究責任者	: 樋口明弘(慶應義塾大学)

## 1. 研究開発の目的

ドライアイ患者数は年々増大し、国内では800万人と想定されている。角膜は外界に面しているため酸化ストレスや化学物質の影響を受けやすい。角膜における酸化ストレスの上昇はドライアイ発症の要因の一つであるが、効果的に低減させる薬剤はない。我々は鉄の代わりにセレンを結合させたラクトフェリン(セレンラクトフェリン)を創製し、ドライアイモデル動物に点眼することによりドライアイ治療に有用であることを見いだした。セレンは生体内で酸化ストレスの調節などに関与している物質であるが、セレンラクトフェリンの薬効作用機序は明らかではない。本研究の目的はセレンラクトフェリンの有効性および安全性の評価と作用機序の解明である。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

セレンラクトフェリンの有効性および安全性を既存薬との比較において確認した。有効性については、喫煙による角膜障害モデルを用いて評価し、強い効果が確認できた。安全性については、ウサギを用いた刺激性を評価し、刺激性が弱いことを確認し、ドライアイ治療薬としての有用性を確認した。作用機序の解明として、セレンラクトフェリン投与による角膜上皮細胞内応答を酸化ストレス、解毒代謝系を中心に遺伝子発現解析を行い、その結果セレン投与でセレン関連遺伝子の発現上昇、ラクトフェリン投与で炎症性サイトカイン、MMP-9の減少、CCL2の増大が認められた。セレンラクトフェリンの角膜上皮細胞への取り込み機構について、受容体を中心に調べ、推定された受容体の遺伝子および蛋白の発現を確認した。

研究開発目標	達成度
① セレンラクトフェリン投与による角膜上皮細胞内応答を酸化ストレス、解毒代謝系を中心に明らかにする。	① ラクトフェリン投与による炎症性サイトカイン、MMP-9の減少、CCL2の増大が明らかになり、セレン投与によるGPxなどの遺伝子の発現上昇が明らかになったが、ヒトセレンラクトフェリン投与による角膜上皮細胞の応答は検討できなかった。
② セレンラクトフェリンの角膜上皮細胞への取り込み機構を、受容体を介した系を中心に明らかにする。	② ラット角膜上皮およびヒト角膜上皮細胞において、ラクトフェリン受容体の発現を明らかにした。ヒト角膜上皮細胞において、ラクトフェリンが濃度依存的、時間依存的に取り込まれることを明らかにした。
③ 喫煙による角膜障害モデルを用いてセレンラ	③ 喫煙処理モデルを用いて、ウシセレンラクトフ

<p>クトフェリンの有効性を検討する。</p> <p>④ セレンラクトフェリンの点眼毒性を検討する。</p>	<p>エリン点眼がドライアイ治療に有効であることを確認した。喫煙処理モデルでは既存薬であるジクアスは有効ではなかった。ウシセレンラクトフェリンとヒトセレンラクトフェリン間で性能に差異は認められなかった。</p> <p>④ 既存薬としてジクアス点眼液3%を用いて比較し、ヒトセレンラクトフェリンの刺激性が弱いことを確認した。規格化可能な原薬での評価が必要である。</p>
--	--

## ②今後の展開

蛋白製剤を開発するためには、早期から規格化可能な品質と規格の設定が必要となる。このため、セレンラクトフェリンの規格化可能な製剤の製造および申請可能な規格の設定が必要となる。今回用いたヒトラクトフェリンは十分とはいえないため、申請および規格化可能な原薬の製造が確認できたところで更に開発を進めていきたいと考えている。

## 3. 総合所見

セレンプロテインがドライアイに有効であるという知見をもとに、セレンキャリアーとしてヒトセレンラクトフェリンを開発し、ドライアイに対する点眼剤としての有効性と安全性について、既存薬に対する優位性を明らかにした。さらに、ラクトフェリンの角膜上皮細胞への作用機序を明らかにした。当初目標を概ね達成し、新たなドライアイ治療薬創出の可能性を示したことは評価できる。

今後の開発に向けては、GMPレベルで供給可能なヒトラクトフェリンの調達必須であり、それに向けた更なる取り組みを期待する。