

中分子送達技術による 加齢黄斑変性点眼薬の創製

岩手大学 理工学部 化学生命理工学科
准教授 尾崎 拓

2025年3月6日

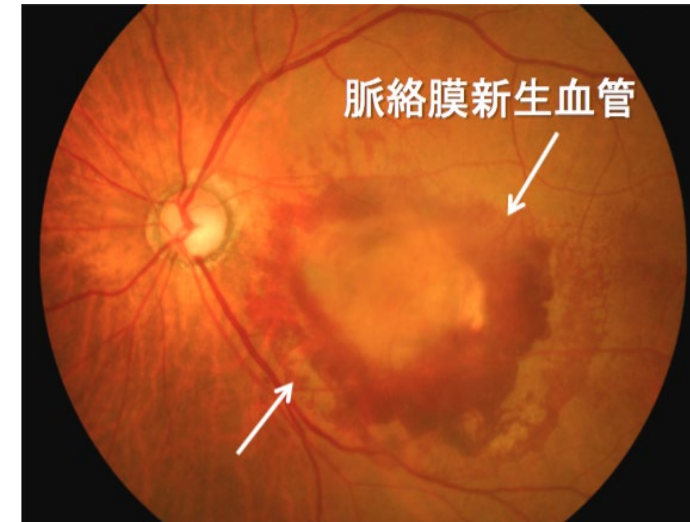
加齢黄斑変性患者の見え方の例



加齢黄斑変性（AMD）の種類

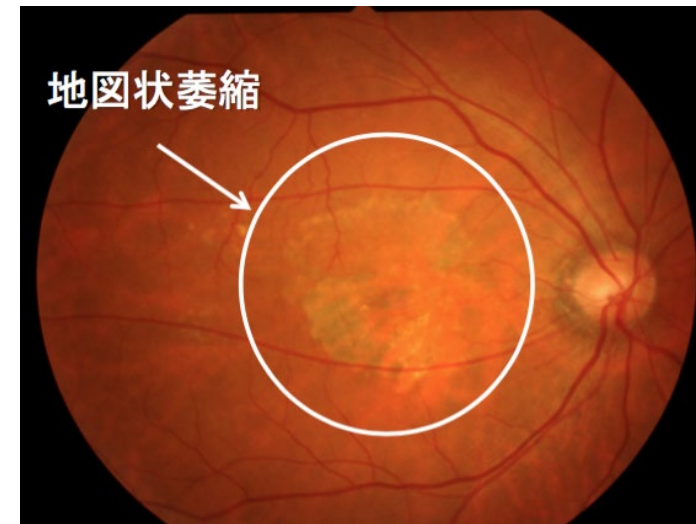
約 1 割： 滲出型（ウェット型）

- ・ 網膜下の新生血管の出血により黄斑の組織が炎症反応により傷害される
- ・ 抗VEGF抗体の眼内投与による治療が一般的に行われている



約 9 割： 萎縮型（ドライ型）

- ・ 黄斑の組織が加齢に伴い萎縮する
- ・ 侵襲性の高い補体C3阻害ペプチド (APL-2)がFDA承認



加齢黄斑変性の患者数

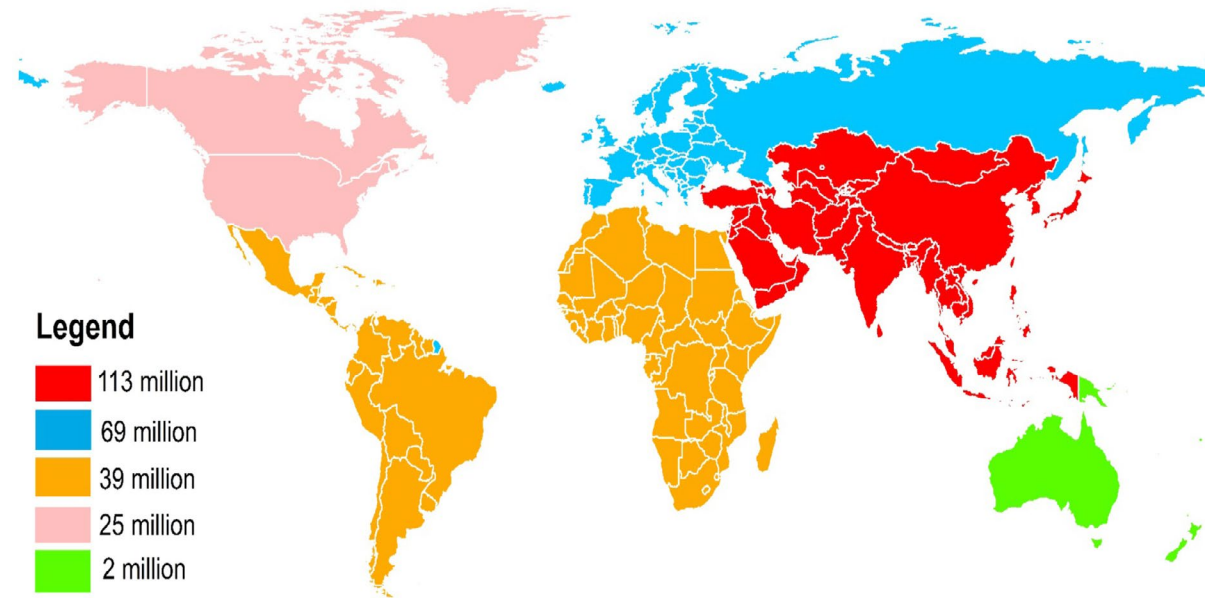
加齢黄斑変性の患者数(推定)¹

2040年の有病率の予測図²

2020年：1億9600万人

2023年：2億人

2040年：2億8,800万人



患者の約90%が萎縮型, 約10%が滲出型の加齢黄斑変性

1) Wong WL et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2(2):e106-16, 2014, 2) Yanhui Deng et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. Genes & Diseases. 9(1):62-79, 2022

加齢黄斑変性の市場規模

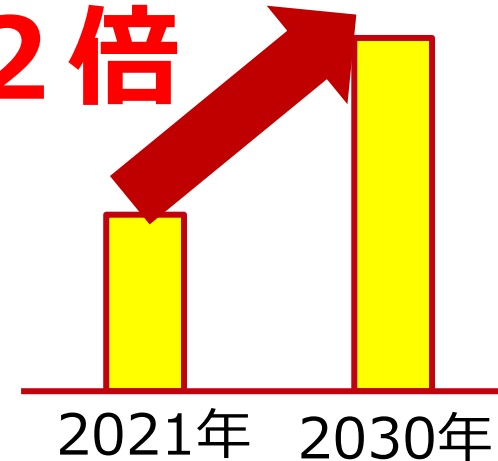
世界

2021年： 98億4000万米ドル

2030年： **179億9000万米ドル** (予測)

約 2兆 4千億円

約 2 倍



3) Healios 2019年12月期 決算説明資料
<http://ke.kabupro.jp/tsp/20200213/140120200213463829.pdf>

4) Fuji Keizai Group https://www.fuji-keizai.co.jp/market/detail.html?cid=18006&view_type=2

国内

2018年： 785億円

2024年： **1,182億円** (予測)

5) 加齢黄斑変性の市場規模、シェア&動向分析レポート <https://www.gii.co.jp/report/grvi1122210-age-related-macular-degeneration-market-size-share.html>

6) 加齢黄斑変性症の世界市場-2022-2029年 <https://www.gii.co.jp/report/dmin1143388-global-age-related-macular-degeneration-market.html>

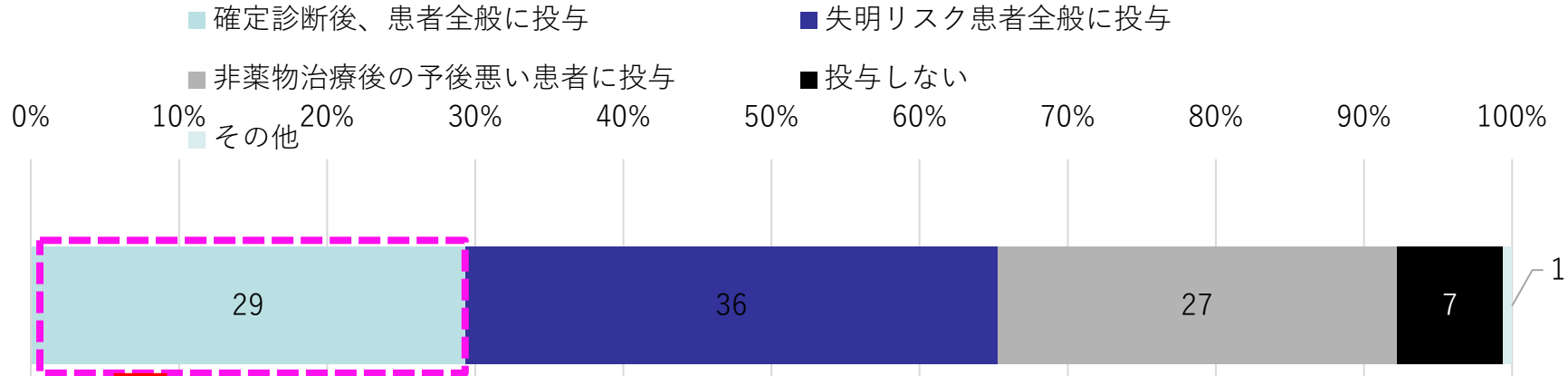
萎縮型加齢黄斑変性治療薬の開発状況

一般名	製販	開発状況	侵襲性	特徴など
細胞保護ペプチド (点眼: 本件)			低い	網膜の視細胞と神経節細胞を保護することで視機能低下を抑制する中分子ペプチド医薬の候補。網膜疾患モデルマウスでの試験において薬効が認められた。
C3阻害ペプチド (硝子体内注射)	アペリス (米国)	FDA承認	高い	3つの補体経路（古典経路、代替経路、レクチン経路）の重要な制御因子である補体第3成分（C3）を阻害。C3阻害ペプチド（APL-2）。
GT005遺伝子 (硝子体内注射)	ノバル ティス (スイ ス)	臨床P2中	高い	免疫系の1つである補体系の補体因子I（CFI）タンパク質の産生を増加させ、過剰に活性化した補体系のバランスを回復させる。単回投与の遺伝子治療。
ブリモニジン (眼内インプラン ト)	アラガン (米国)	臨床P3中	高い	P2試験で良好な結果を示した。アドレナリンα2受容体作動薬で眼内徐放性インプラントの形態で投与。
iPS細胞由来RPE細胞 (眼内細胞移植)	ヘリオス (東京)		高い	iPS細胞から作製した新たなRPE細胞を患部に移植するという新しい治療法の開発中。

- 補体系阻害薬、遺伝子治療、iPS細胞由来細胞移植などが臨床開発中。
- 直接眼内へ投与（硝子体内注射）するため精神的・肉体的負担が大きい。

萎縮型加齢黄斑変性治療薬の新薬ニーズ調査

**新治療薬
(補体阻害薬・遺伝子治療・iPS細胞由来)の投与患者像**



**低分子・低侵襲性
点眼治療薬の
投与患者像**

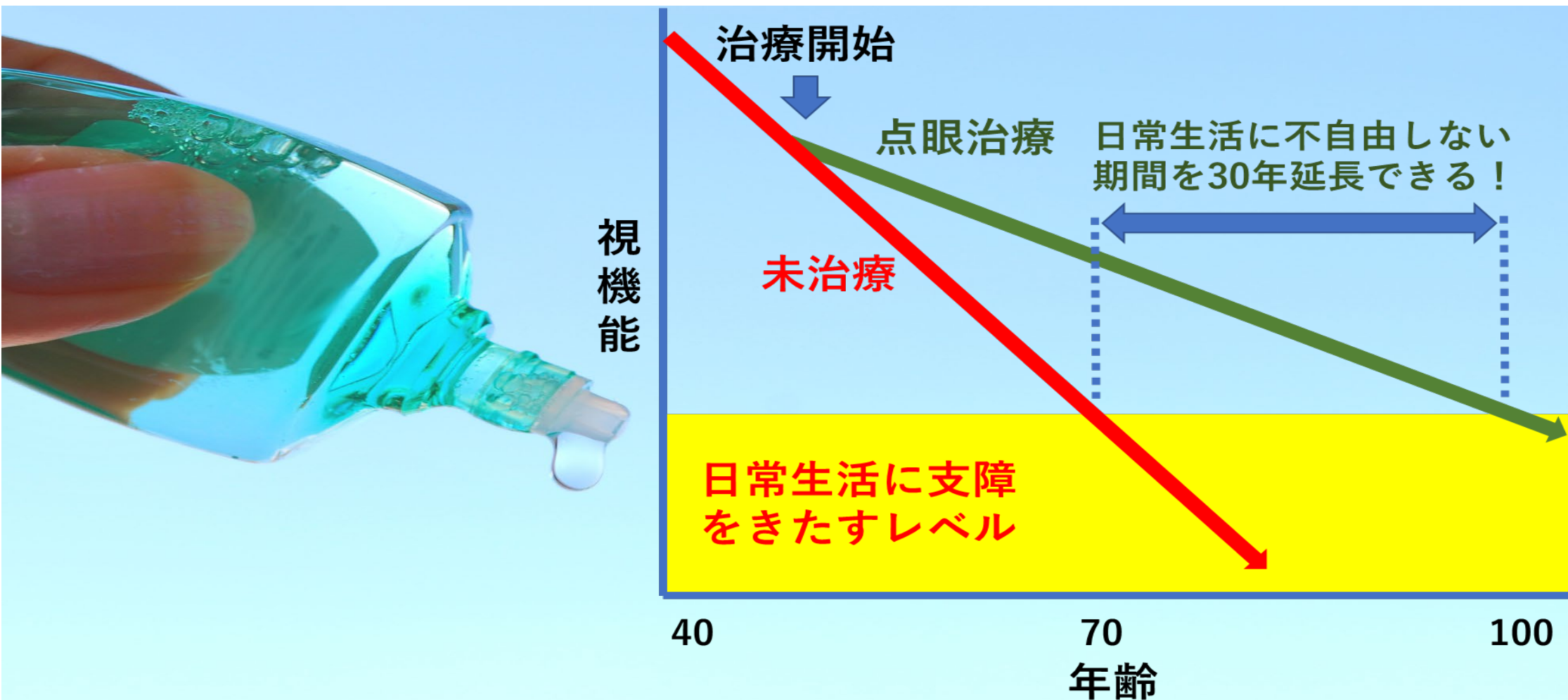
**確定診断後の第1選択治療法としての
投与意向を43%の医師が示した**

全体
(N=167)



- 確定診断後、患者全般に投与
- 失明リスク患者全般に投与
- 非薬物治療後の予後悪い患者に投与
- 新規治療薬投与後、予後悪い患者に投与
- 投与しない
- その他

ペプチド点眼治療のイメージ



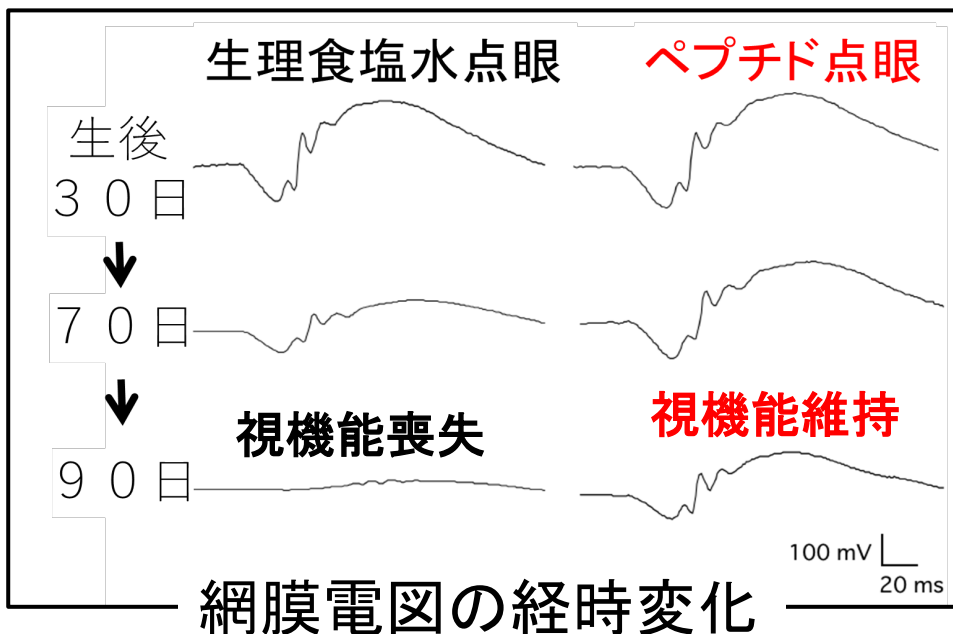
視機能低下の進行速度にブレーキ！

技術・知財：創薬シーズ

2012年
網膜視細胞の保護と視機能低下の抑制に成功

特許：特許第6183879号
新規ペプチドおよびその医薬用途

論文：Ozaki et al, *BBA* 1822, 1783-1795, 2012



2016～2020年（AMED創薬支援）
緑内障と網膜色素変性の候補医薬
として有望であることを実証

2021年～2022年（みちのくGAPファンド）
加齢黄斑変性モデルに効果・PCT出願済み

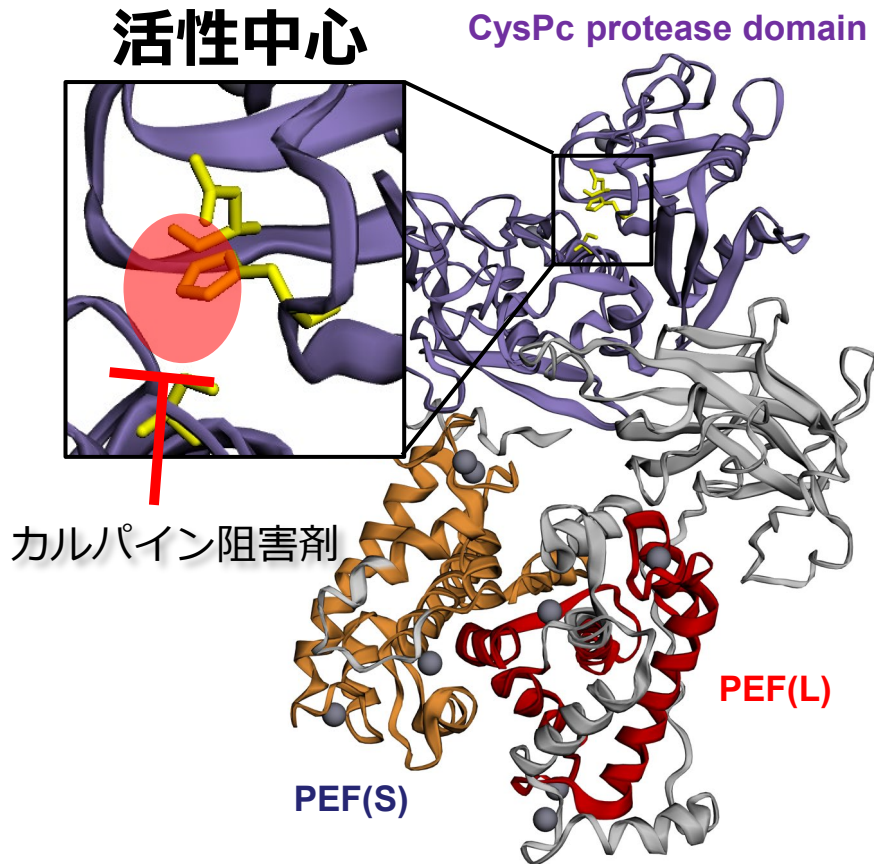
2023年～2024年（JST可能性検証）
新規機能性ペプチド2本を創出・特許出願

本技術の特徴・利点

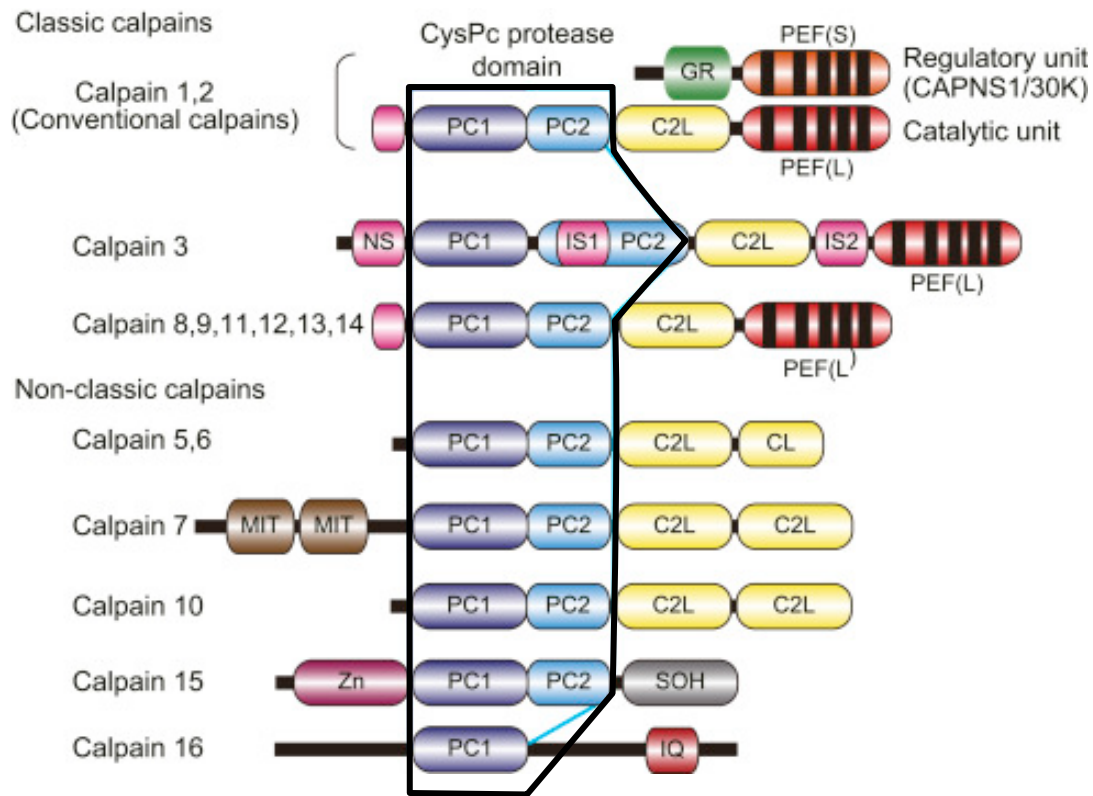
- 侵襲性の低い点眼投与
(患者に負担の少ない点眼薬として使用可)
- 複数の網膜疾患の進行を抑制
(複数の網膜疾患に適用できる可能性あり)

既存のカルパイン阻害剤

カルパインの立体構造



カルパインのドメイン構造



カルパイン間で保存されている

The calpain proteolytic system. Biomedical science
Volume 1, 2016, Pages 670-680

特定のカルパインを特異的に阻害することは困難である

タンパク質間相互作用を阻害するペプチド

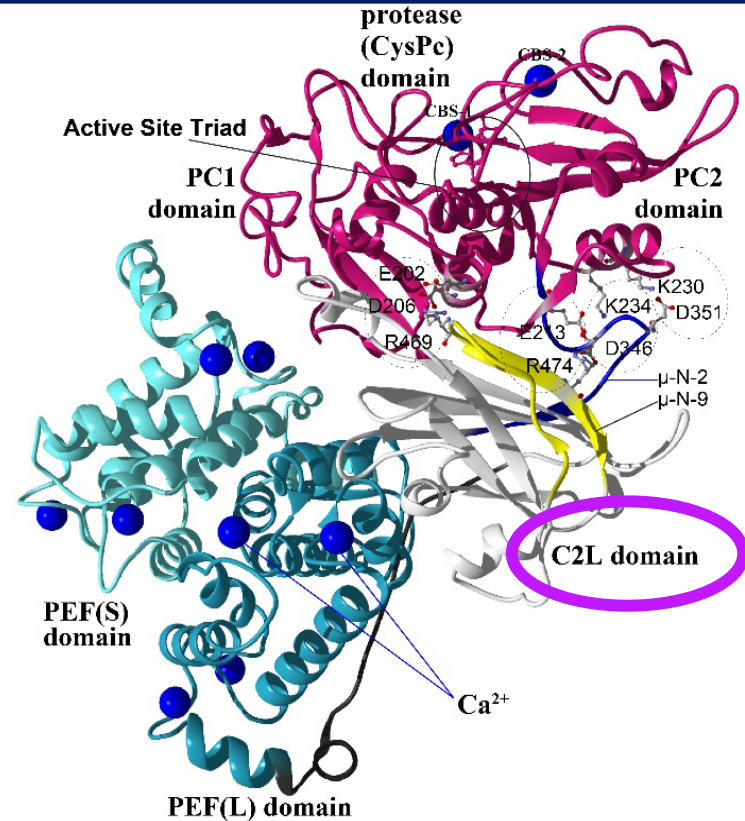
μ-calpain large subunit (CAPN1)		Domain
1	MAEELITPVY CTGVS AQVQK QRDKELGLR HENAIKYLQ DYENLRARCL QNGVLFQDDA	I
61	FPPVSHSLGF KELGPNSSKT YGIKWKRPTE LLSNPQFIVD GATRTDICQG ALGDCWLLAA	CysPc
121	IASLTLNETI LHRVVPYQS FQEGYAGIFH FQLWQFGEW DVVVDLLPT KDGKLVFVHS	
181	AQGNEFWSAL LEKAYAKVNG SYEALSGGCT SEAFEDFTGG VTEWYDLQKA PSDLYQIILK	
241	ALERGSLLGC SINISDIRDL EAITFKNLVR GHAYSVTDK QVTYQGQVRN LIRMRNPWGE	
301	VEWKG PWS DN SYEWNKVDPY EREQLRVKME DGEFWMSFRD FIREFTKLEI CNL PDALKS	C2L
361	RTL RNWNTTF YEGTWRRGST AGGCRNYPAT FWNVPOFKIR LEEVDDADDY DSRESGCSFL	
421	LALMQKHRRR ERRFRGRDMET IGFVAVQVPR ELAQPVHLK RDFFLANASR AQSEHFINLR	PEF(L)
481	EVSNRIRLPP GEYIVVPSTF EPNKEGDFLL RFFSEKKAGT QELDDQIQAN LPDEKVLSE	
541	EIDDNFKTLF SKLAGDMEI SVKELQTLN RIISKHKDLR TNGFSLESCR SMVNLMDRDRG	
601	NGKGLVVEFN ILWNRIRNYL TIFRKFDLKD SGMSAYEMR MAIEAAGFKL NKKLHELIIIT	
661	RYSEPD LAVD FDNFVCC LVR LETMFRFFKI LDTDL DGVVT FDLFKWLQLT MFA	

Peptide	N1: EFWMSFRDFIREFTKLEICN	Peptide	N8: LAGQPVHLKRDFFLANASRA
	N2: ICNLTPDALKSRTL RNWNTT		N9: SRAQSEHFINLREVS NRIRL
	N3: NNTTFYEGTWRRGSTAGGCRN		N10: IRLPPGEYIVVPSTFEPNKE
	N4: CRNYPATFWNVPOFKIRLEE		N11: NKEGDFLLRFFSEKKAGTQE
	N5: LEEVDDADDYDSRESGCSFL		N12: TQELDDQIQANLPDEKVLSE
	N6: SFL LALMQKHRRRERRFRGRD		N13: LSEEEIDDNFKTLFSKLAGD
	N7: GRDMETIGFAVYQVPRELAG		N14: AGDDMEISVKELQTLNRRI

Tat-μCL peptide

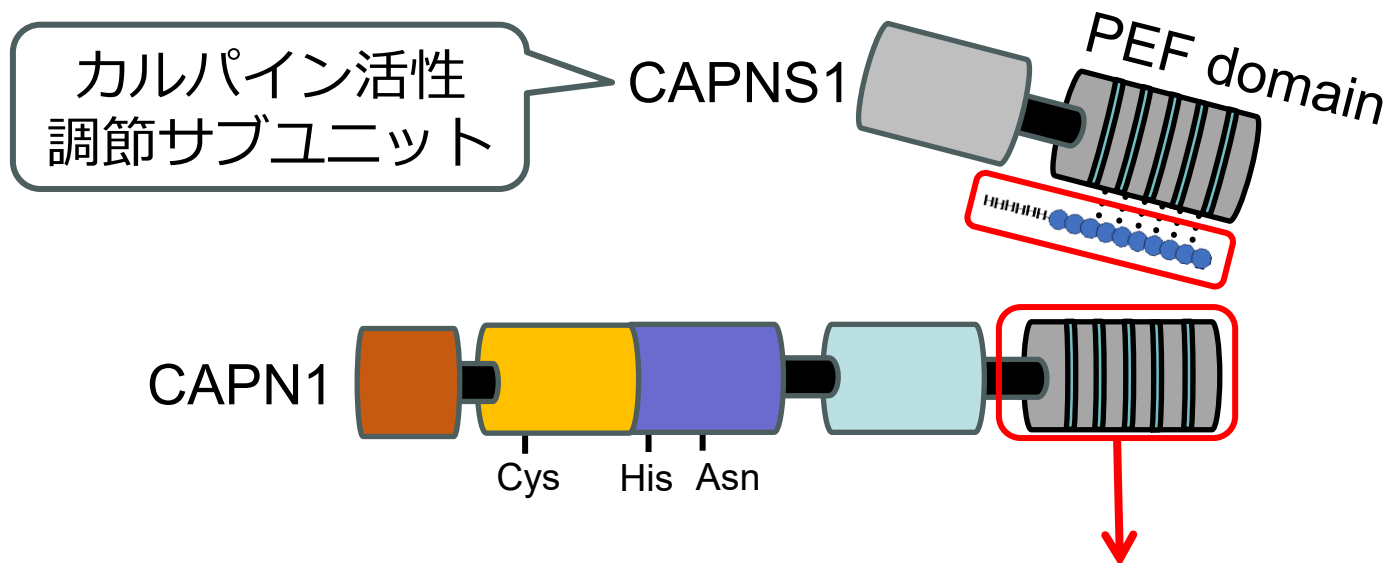
HIV-1 Tatの形質導入部位のラットのカルパイン-1の活性サブユニット (CAPN1, μCLとも呼ばれる) のドメインⅢのアミノ酸配列の一部 (N2) より構成される

Ac-GRKKRRQRRRPPQ-PDALKSRTL-RNH₂



カルパイン-1構造維持ドメインの部分配列PDALKSRTL Rがミトコンドリアカルパイン-1に対して活性阻害作用をもつ

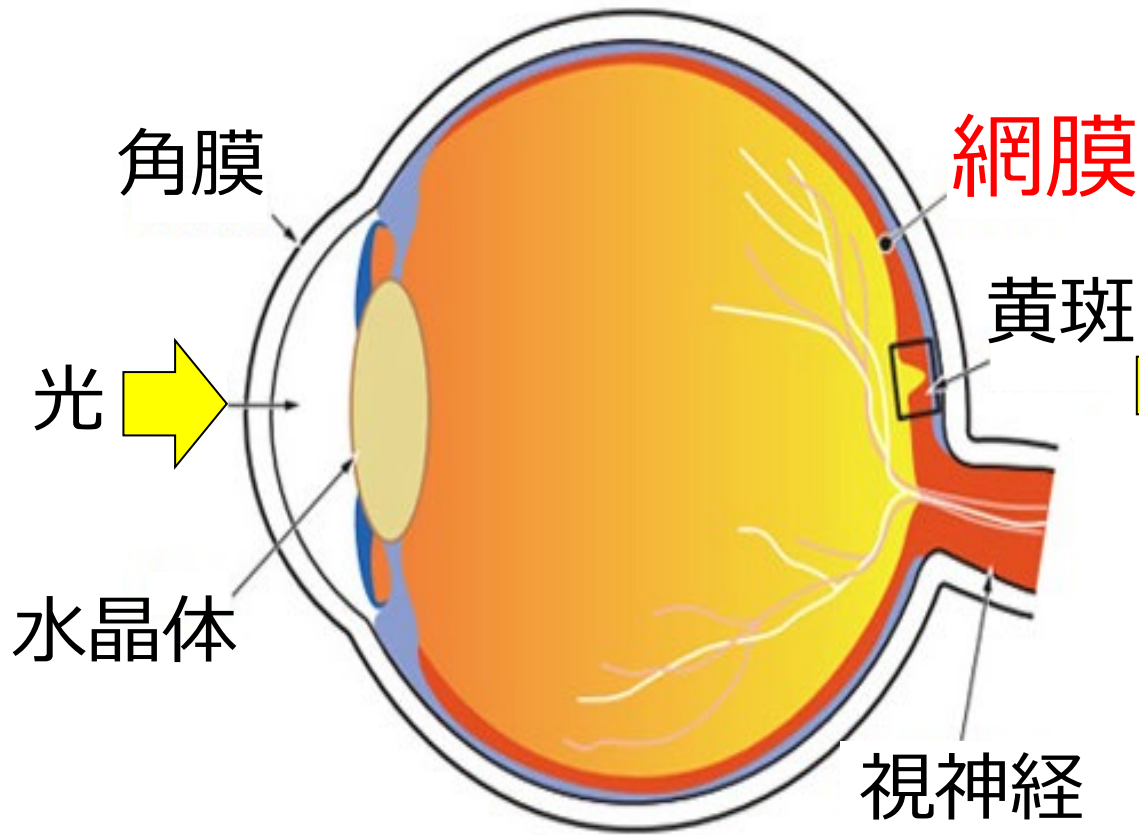
ヘテロダイマーを解除するペプチド



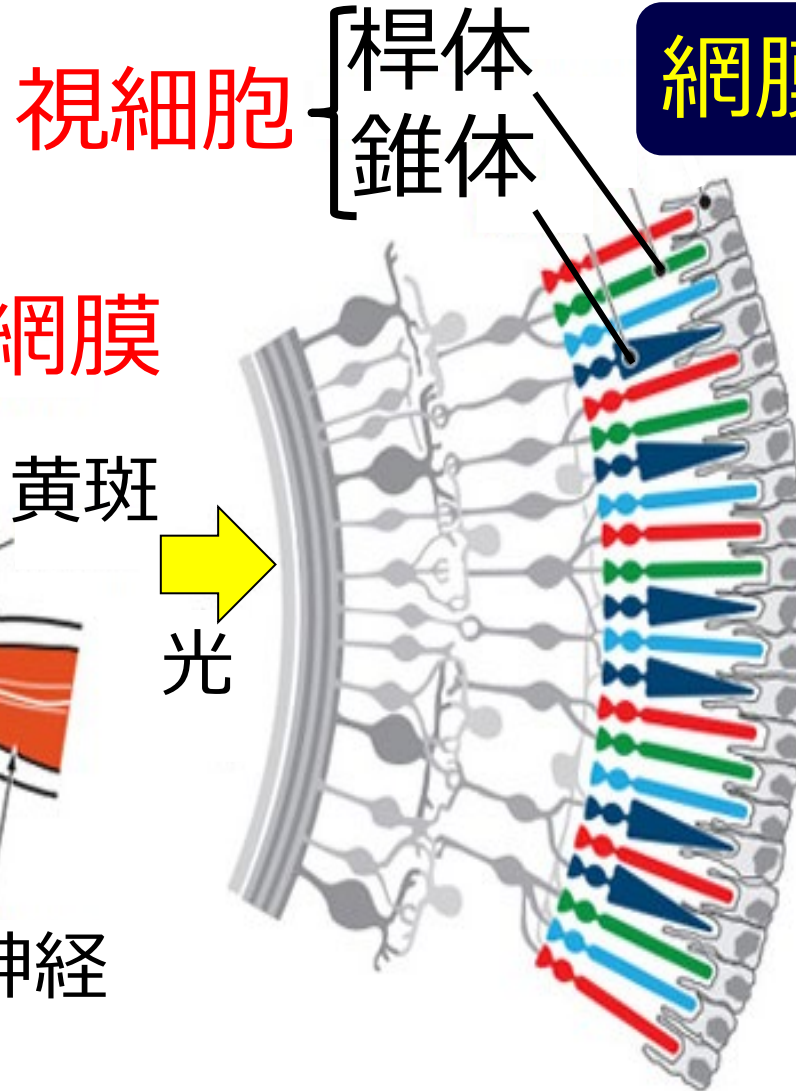
Name	Sequences
Peptide 2 (PEF2)	HHHHHH-RTKGFSLESC
Peptide 5 (PEF5)	HHHHHH-NILWNRIRNY
Peptide 6 (PEF6)	HHHHHH-LSIFRKFDLD
Peptide 12 (PEF12)	HHHHHH-RLETMFRFFK

点眼により中分子ペプチドを網膜へ届ける

眼の構造



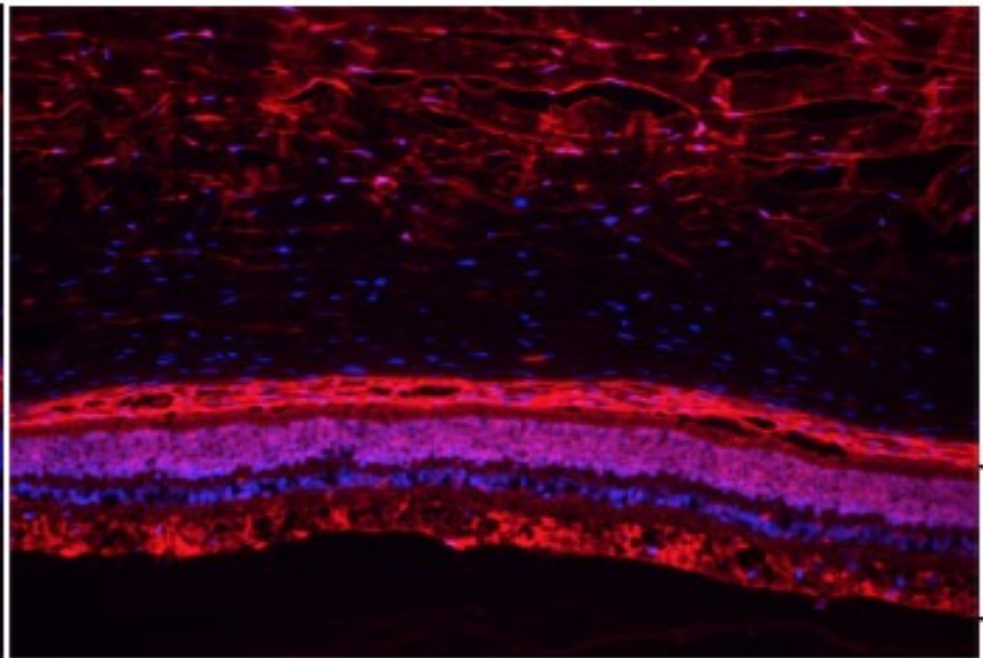
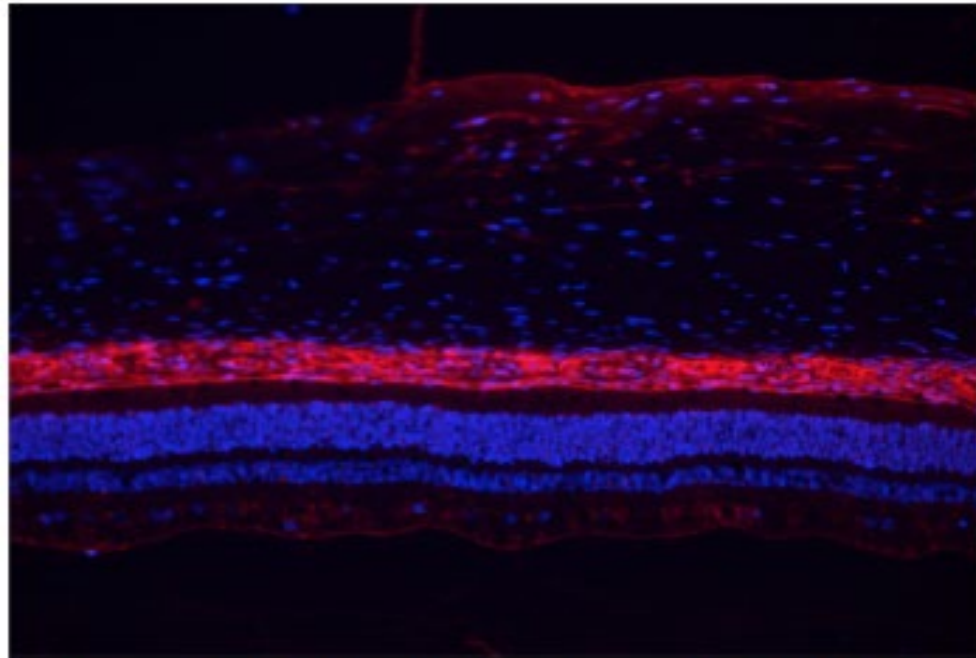
網膜の構造



点眼により中分子ペプチドを網膜へ送達できる

僚眼（左眼）

投与眼（右眼）

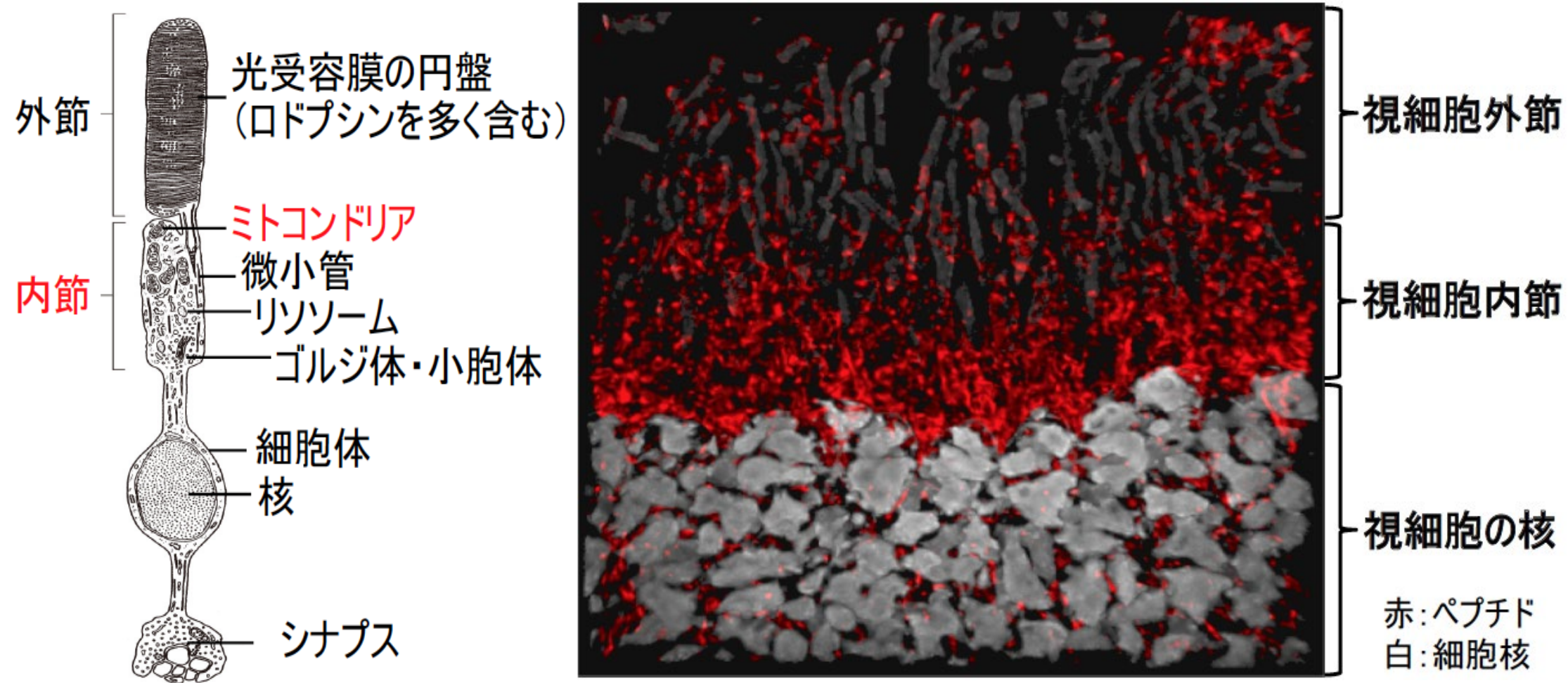


網膜

赤：ペプチド, 青：細胞核

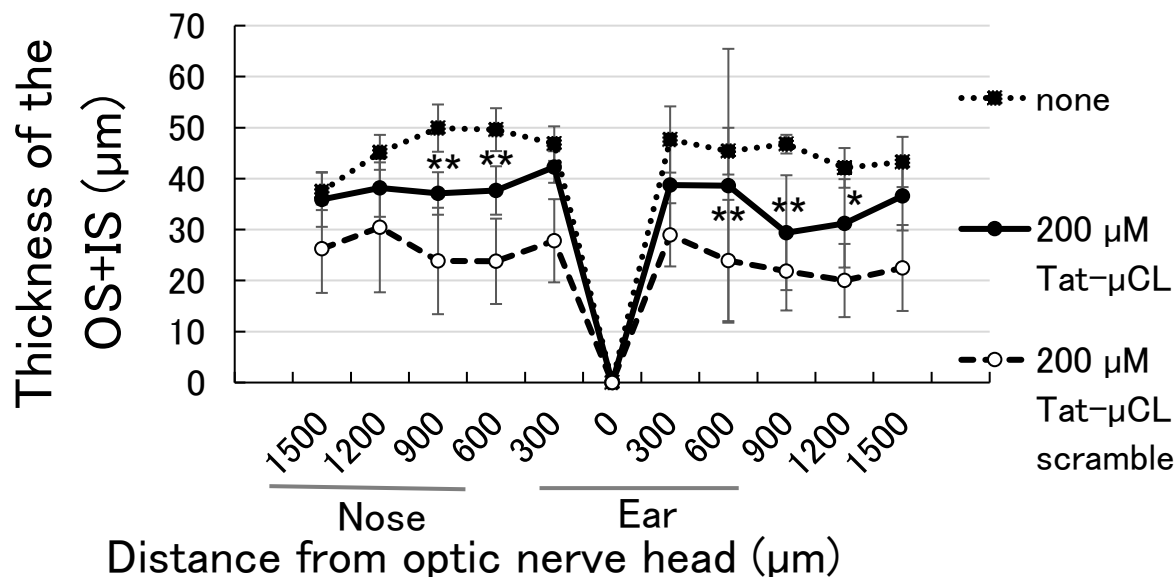
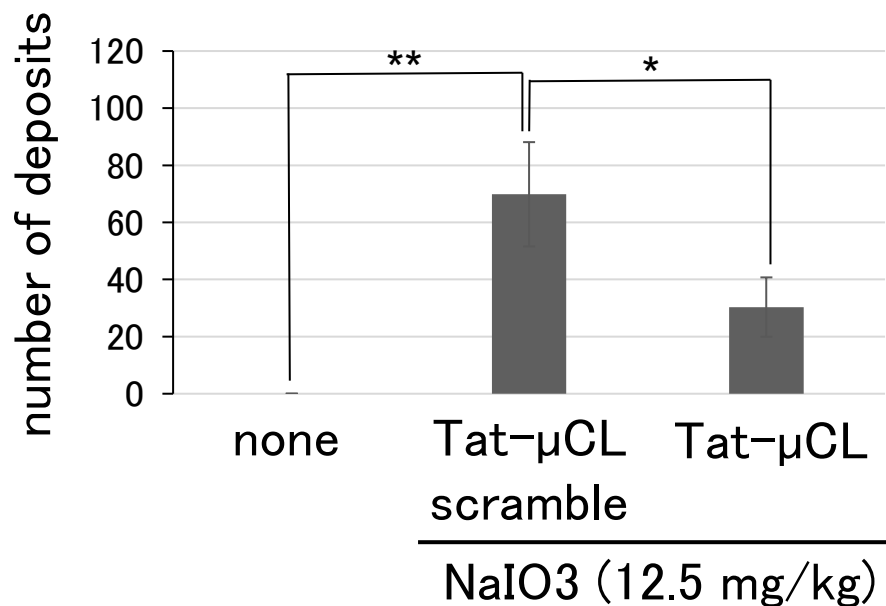
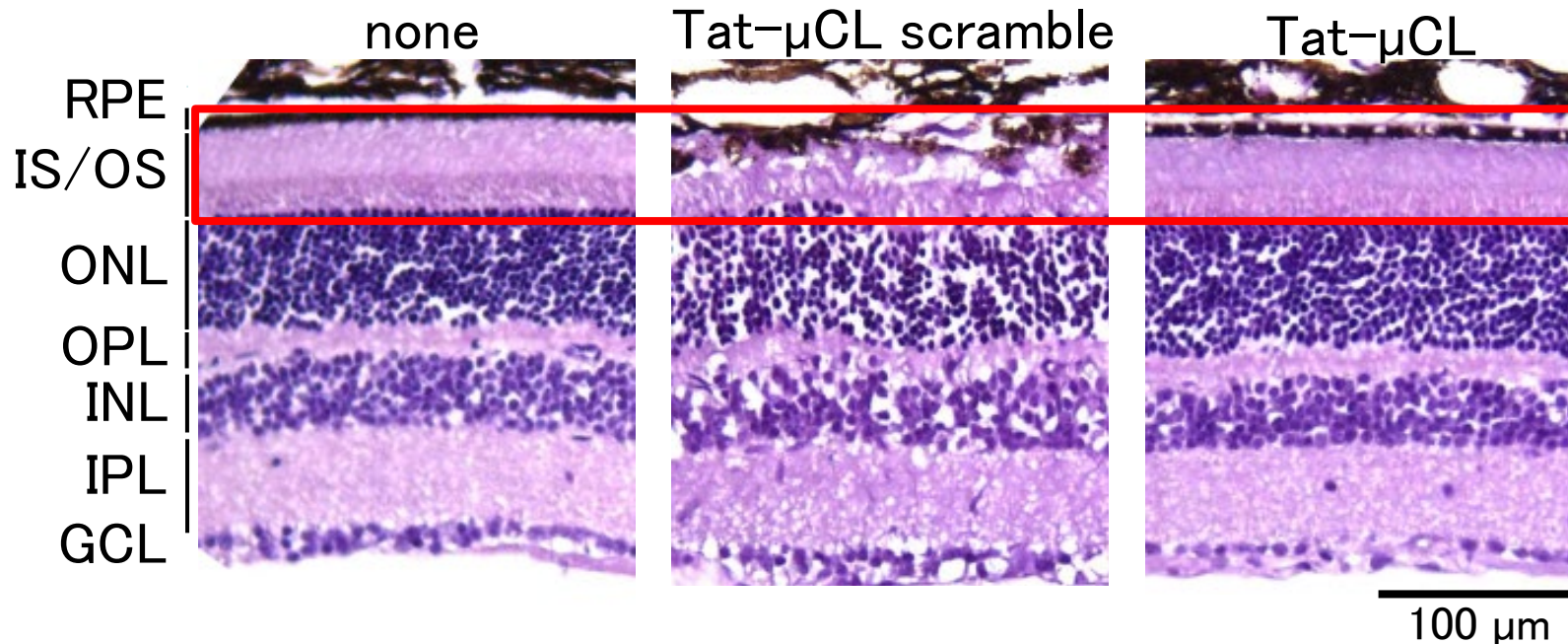
点眼によりペプチドは網膜へ送達された

点眼により中分子ペプチドを網膜へ送達できる



点眼により視細胞の内節へ送達された

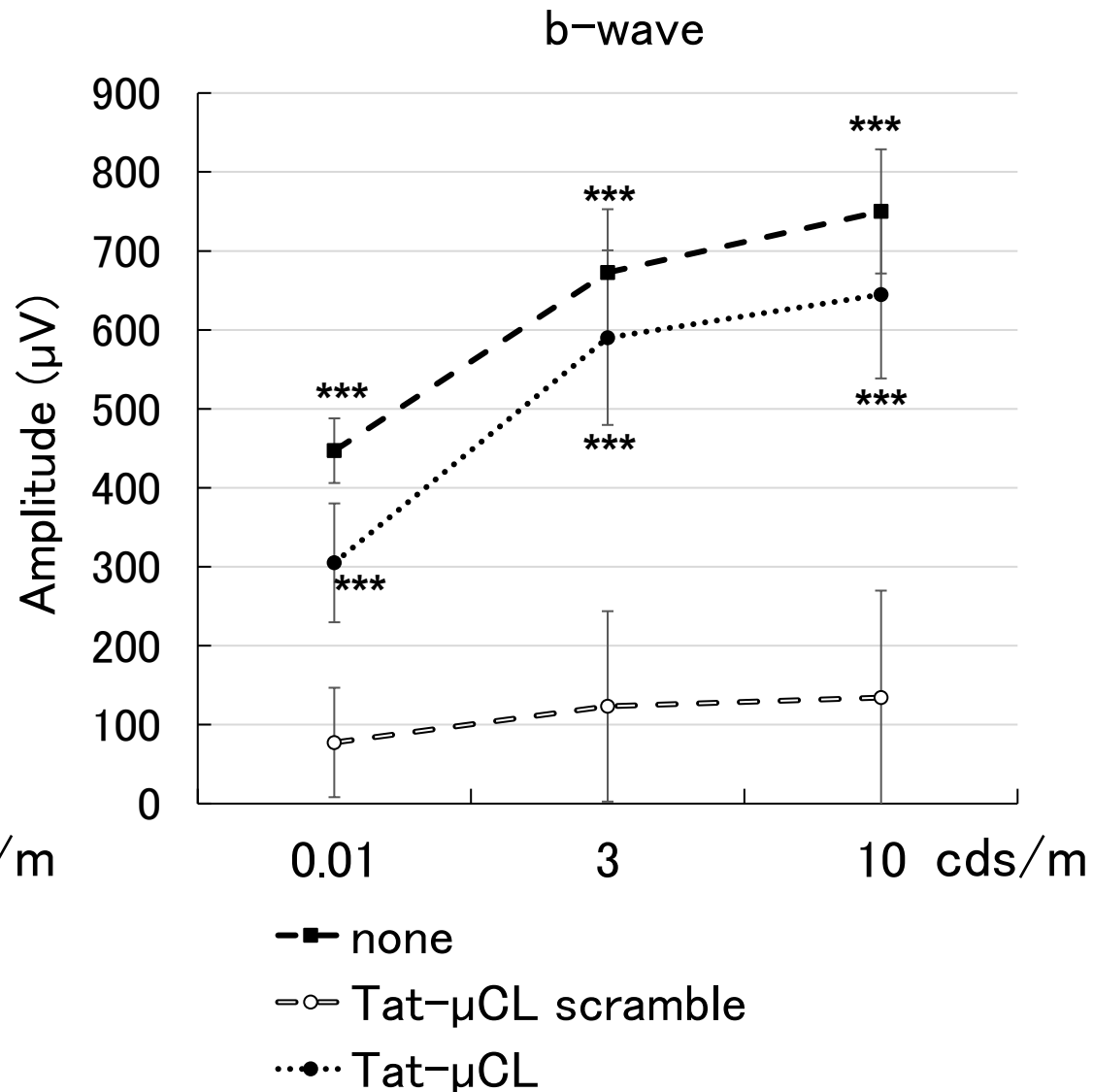
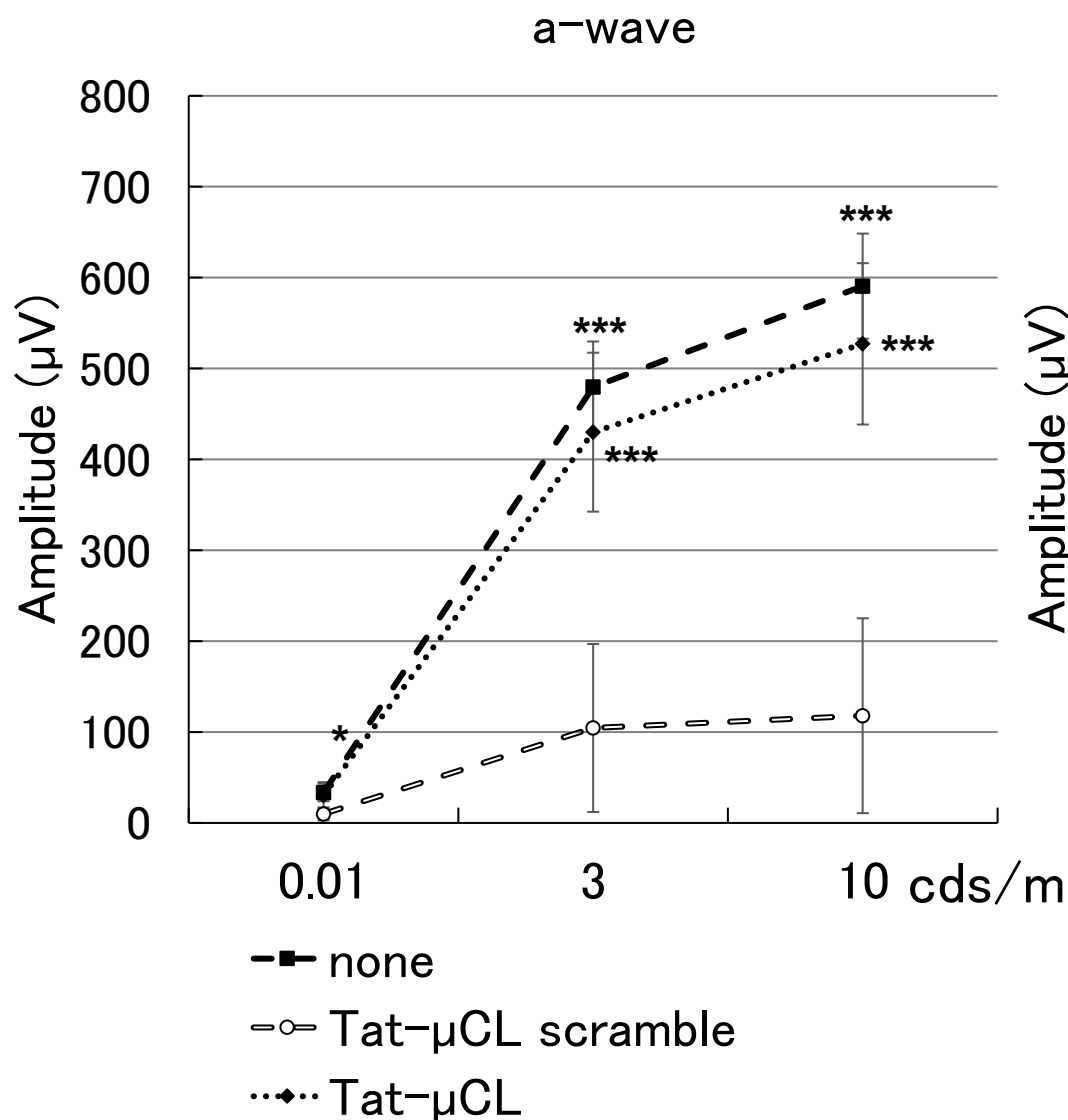
NaIO₃ (12.5 mg/kg)



検定: 一元配置分散分析 *v.s. Tat-μCL scramble*, n=6, P* < 0.05, P** < 0.01, P*** < 0.001

Tat-μCL点眼において網膜変性と沈着物の形成を抑制した

網膜電図測定による視機能評価

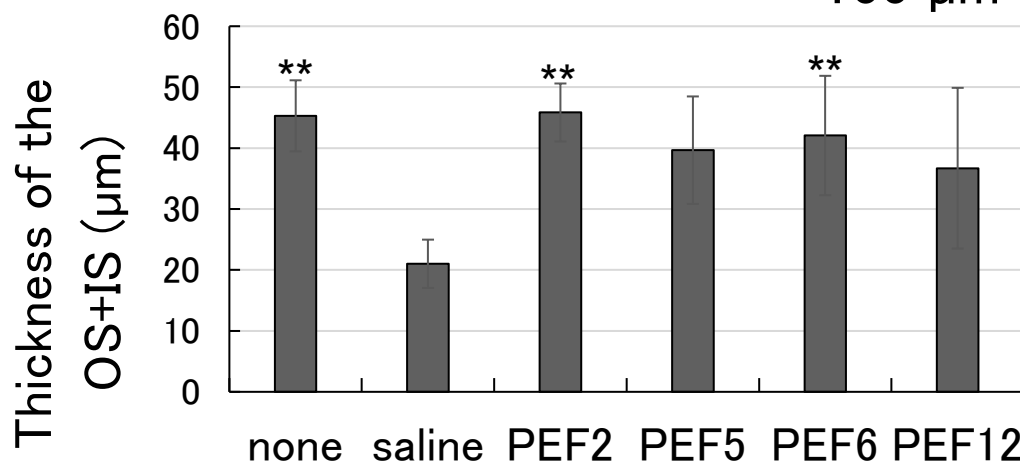
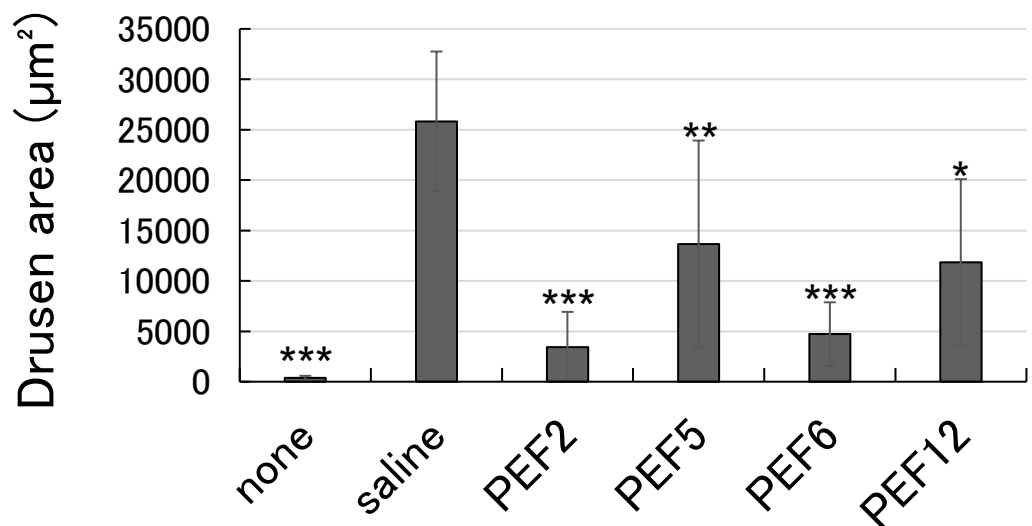
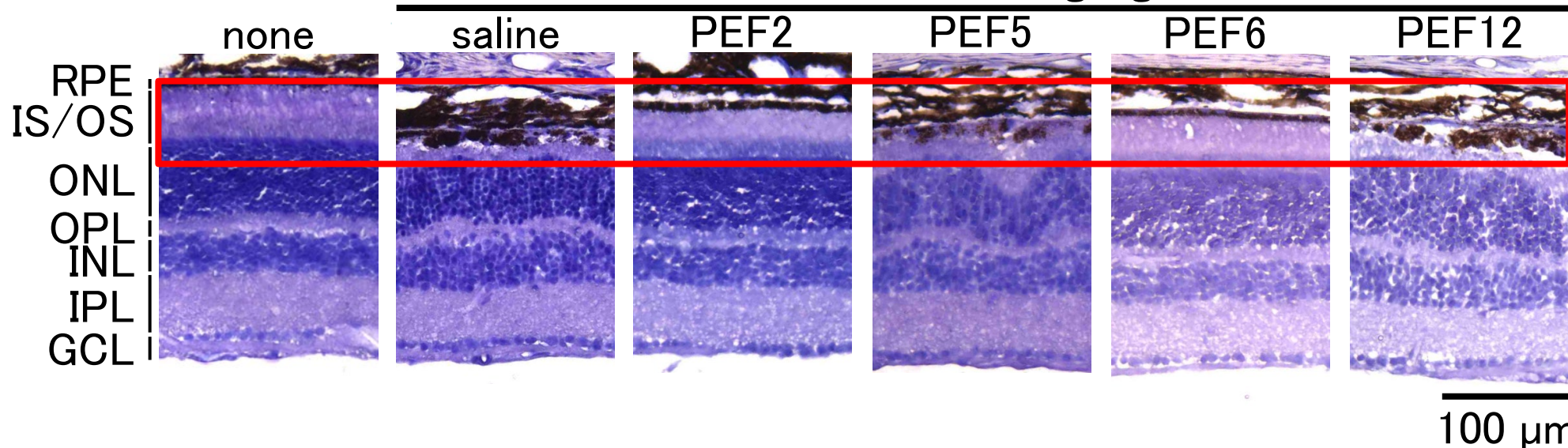


検定: 一元配置分散分析
v.s. Tat-μCL scramble, n=6, P* < 0.05, P** < 0.01, P*** < 0.001

Tat-μCL点眼においてa波およびb波の振幅の減衰を抑制

網膜の組織学的評価

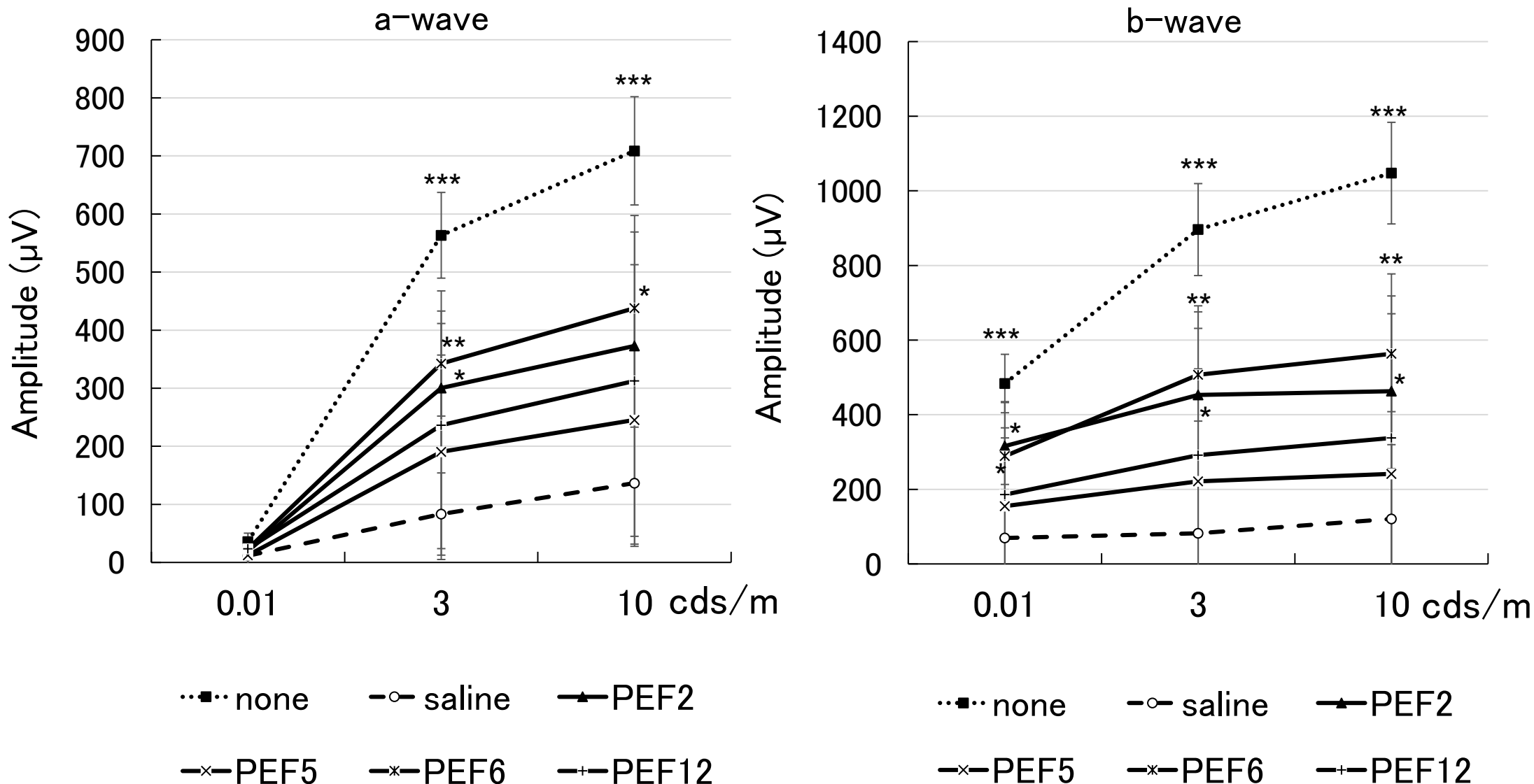
NaIO₃ 12.5 mg/kg



検定: 一元配置分散分析
v.s. saline, n=6, P* < 0.05, P** < 0.01, P*** < 0.001

PEF2とPEF6点眼において網膜変性と沈着物の形成を抑制

網膜電図測定による視機能評価



検定:一元配置分散分析, *v.s. saline*, $n=6$, $P^* < 0.05$, $P^{**} < 0.01$, $P^{***} < 0.001$

PEF2とPEF6点眼においてa波およびb波の振幅の減衰を抑制

企業様への期待

- 萎縮型加齢黄斑変性を対象とした世界初の点眼薬の開発を進めていただける製薬企業様に参画していただくことを希望いたします。
- 出願中の特許の対象疾患は、萎縮型加齢黄斑変性に加え正常眼圧緑内障と網膜色素変性を含んでいます。対象疾患を限定した共同研究やライセンスアウトの御相談もお待ちしております。

お問い合わせ先

岩手大学
研究支援・産学連携センターURAユニット

T E L 019-621-6689

e-mail urapj@iwate-u.ac.jp