

**【目的】** 人生 100 年時代を迎える日本において、加齢に伴う神経変性疾患に対する治療薬の開発が急がれる。失明原因の第 1 位である緑内障の約 7 割は、眼圧が正常値でも進行することから、正常眼圧緑内障に対する世界初の神経保護療法を開発することを本研究の目的とする。著者らは、網膜の神経細胞死を誘導するミトコンドリアカルパイン-1 を特異的に阻害するペプチドを発見し、点眼による網膜への送達や網膜色素変性モデル動物に対する効果、緑内障モデル動物に対する効果を明らかにした。これらの知見より、ミトコンドリアカルパイン-1 の標的妥当性が実証されたため、本研究では、それを標的とした新たな低分子化合物の探索を行うことを目的とした。

**【方法】** 本研究では、PDI 阻害剤であるシスタミンならびにシスタミン類縁化合物を候補化合物として薬効を評価した。マウス由来神経細胞 HT22 細胞および正常眼圧緑内障モデルマウスを用いて、各候補化合物の薬理作用を調べた。

**【結果】** HT22 細胞を用いた試験では、シスタミンはカルパイン活性を阻害するだけでなく、細胞死抑制効果を有することが明らかになった。さらに、免疫細胞染色法による HT22 細胞の形態観察を行った結果、シスタミンがグルタミン酸誘導性細胞死を抑制することが示された。次に、NMDA 眼内投与によって作製した緑内障モデルマウスを用いた試験により、網膜神経節細胞死に対するシスタミンの抑制効果を検証した。網膜内網状層の厚さおよび神経節細胞数を計測したところ、シスタミン点眼群で神経節細胞が有意に保護されていることが明らかになった。以上の結果から、シスタミンならびにシスタミン類縁化合物が神経細胞のグルタミン酸誘導性細胞死を抑制することが示されたことから、それらの低分子化合物が正常眼圧緑内障の新たな治療薬となる可能性が見出された。

新規低分子化合物の標的分子

