

2023 年 11 月 16 日

各 位

会 社 名 株式会社 坪田ラボ
代表者名 代表取締役社長 坪田 一男
(コード番号：4890 東証グロース市場)
問合せ先 執行役員管理本部長 清水 貴也
(TEL 03-6384-2866)

研究論文「ブナゾシン塩酸塩の点眼は、脈絡膜血流の増加により近視進行を抑制する」
の発表について

このたび当社代表（CEO）、坪田一男（慶應義塾大学名誉教授）が慶應義塾大学医学部と実施する共同研究において、レンズ誘導近視マウスモデルを用いて、ブナゾシン塩酸塩の近視進行抑制効果を評価し、その結果及び考察が学術誌『Investigative Ophthalmology & Visual Science』に掲載されましたので、お知らせ致します。

タイトル: Topical application of bunazosin hydrochloride suppresses myopia progression with an increase in choroidal blood perfusion

著 者 名: 丁憲煜、李德鎬、姜効炎、根岸一乃、坪田一男、栗原俊英

掲 載 誌: Investigative Ophthalmology & Visual Science

U R L: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2793006&resultClick=1>

【研究の背景】

過去数十年の間に、近視の有病率は世界中で大幅に増加しており、世界的に公衆衛生上の関心が高まっています。そしてこの近視進行を抑制するためには介入が必要です。その戦略の一つとして、脈絡膜血流の改善による脈絡膜菲薄化の予防が考えられます。

本研究では、脈絡膜厚を維持することで近視進行を抑制することを目的として、レンズ誘導近視マウスモデル(以下「LIM マウス」といいます。)を用いて、ブナゾシン塩酸塩の近視進行抑制効果を評価しました。

ブナゾシン塩酸塩は $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬であり、血管収縮を緩和する効果を持つとともに、臨床的に安全性が高く、緑内障の眼圧降下や前立腺肥大症の治療にも使用されています。

当研究グループでは、以前開発したレンズ誘導近視マウスモデルを用いて、ブナゾシン塩酸塩の近視進行抑制効果を、腹腔内注射または点眼により評価しました。

【本研究手法】

3 週齢の C57BL/6 J マウスに -30 ジオプター (D) レンズを 3 週間装着し、近視を誘導しました。3 週齢と 6 週齢の屈折度、眼軸長、脈絡膜厚を赤外線フォトレフレクターと光干渉断層計 (OCT) を用いて、また OCT アンギオグラフィと組織染色を用いて脈絡膜血流と強膜厚を評価しました。

(実験 1)

ブナゾシン塩酸塩を腹腔内注射投与または点眼投与した場合との比較。3 週齢の LIM マウス (n = 24) を無作為に 3 群に割り付け、マウスには、対照群の PBS^(※1) (10 μ l/g)、0.01%ブナゾシン塩酸塩 (10 μ l/g) の腹腔内注射投与、0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼投与のいずれかを 3 週間にわたって実施。

(実験 2)

ブナゾシン塩酸塩の用量依存性の影響。3 週齢の LIM マウス (n = 32) を 4 群に無作為に割り付け、マウスには 3 週間、対照群の PBS または濃度の異なるブナゾシン塩酸塩点眼薬 (0.0001%、0.001%、0.01%) を毎日投与。

(実験 3)

ブナゾシン塩酸塩投与回数の影響。3 週齢の LIM マウス (n = 40) を無作為に 5 群に割り付け、マウスには、対照群の PBS 点眼液を毎日 1 回、または 0.01% ブナゾシン塩酸塩点眼液を 3 週間、週 1 回、週 2 回、3 週間毎日投与。

(実験 4)

緑内障治療薬と $\alpha 1$ 遮断薬の比較。3 週齢の LIM マウス (n = 48) を無作為に 6 群に割り付け、マウスには 対照群の PBS、0.01%ブナゾシン塩酸塩、0.0015%タフルプロスト^(※2)、0.12%イソプロピルウノプロストン^(※3)、0.01%プラゾシン塩酸塩^(※4)、または 0.01%ウラビジル塩酸塩^(※5) 点眼薬を 3 週間毎日投与。

【研究結果】

(研究結果 1)

ブナゾシン塩酸塩の腹腔内注射投与または点眼を行ったマウスは、-30D レンズを装着した対照群と比較して、屈折度の変化が小さいことが観察されました。またブナゾシン塩酸塩は LIM マウスにおいて脈絡膜の菲薄化を抑制し、脈絡膜血流を増加させるとともに、近視進行における強膜菲薄化も抑制しました。

(研究結果 2)

-30D レンズを装着した眼は、0D レンズを装着した眼に比べて、PBS、0.0001%、0.001%のブナゾシン塩酸塩点眼群で有意な近視進行が見られました ($p < 0.001$)。

0.01%ブナゾシン塩酸塩投与群では-30D レンズを装着した眼では PBS 投与群よりも屈折度の変化が小さく ($p = 0.001$)、-30D レンズを装着した眼は PBS 投与群 ($p = 0.026$) および 0.0001% ブナゾシン塩酸塩投与群 ($p = 0.039$) において、0D レンズを装着した眼よりも大きな眼軸長の伸長を示しました。ただし、0.001% 群 ($p = 0.650$) と 0.01%群 ($p = 0.976$) では、0D レンズを装着した眼と -30D を装着した眼の間に有意差はありませんでした。また-30D のレンズを装着した眼の脈絡膜厚は PBS 群で低下しました ($p < 0.001$)。偏差は大きかったものの、投与量の増加に伴い脈絡膜の菲薄化が抑制される傾向が示されました。

(研究結果 3)

PBS 群 ($p < 0.001$)、週 1 回投与群 ($p < 0.001$)、3 週間 1 回投与群、週 2 回投与群では、-30 D レンズを投

与した眼は0D レンズを投与した眼より有意に大きな屈折度の変化を示しました。また、週1回 ($p=0.015$)、週2回 ($p=0.001$)、毎日 ($p<0.001$) のブナゾシン塩酸塩投与群では、-30D レンズを装着した眼はPBS 投与群よりも屈折

度の近視程度が小さいことが観察されました。眼軸長の変化については、-30D レンズを装着した眼は、0D レンズを装着した眼に比べて、PBS 群 ($p=0.014$) および3週間1回装着した群 ($p=0.029$) で大きな眼軸長伸長を示した一方、他のブナゾシン塩酸塩群では眼軸長の伸長は抑制されました。脈絡膜厚の変化からも、ブナゾシン塩酸塩の投与により菲薄化が抑制され、投与回数が増えるほど効果的であることが示されました。

(研究結果4)

タフルプロスト点眼薬とイソプロピルウノプロストンの比較では、屈折度においては、タフルプロスト点眼薬は-30D のレンズを装着した眼で近視進行を引き起こし ($p<0.001$)、イソプロピルウノプロストンでは0D のレンズと-30D のレンズを装着した眼の両方で近視進行が認められました。一方でタフルプロストとイソプロピルウノプロストンは、0D レンズを装着した眼と-30D レンズを装着した眼はともに眼軸長の伸長を抑制し、そこに有意な差はありませんでした。また、-30D レンズ装着眼では、タフルプロスト点眼薬はブナゾシン塩酸塩投与群と比べて脈絡膜厚を低下させました ($p=0.016$)。一方で、 $\alpha 1$ 遮断薬のプラゾシン塩酸塩点眼薬とウラビジル塩酸塩点眼薬の間では、0D を装着した眼と-30D を装着した眼で屈折度に有意な差はありませんでした。しかし、ウラビジル点眼群の-30D レンズ装着眼では眼軸長の伸長がブナゾシン塩酸塩群よりも高く ($p=0.008$)、ブナゾシン塩酸塩群とプラゾシン群では、-30D レンズ装着眼において脈絡膜厚の変化がPBS 群に比べて増加しました (ブナゾシン塩酸塩群: $p=0.015$ 、プラゾシン群: $p=0.001$)。

【今回の研究成果と今後の課題】

本研究結果は、ブナゾシン塩酸塩点眼薬が脈絡膜厚を維持しながら近視の進行を抑制すること、および脈絡膜血流の改善が急速に増加する近視人口に対する予防対策として使用できることを示しました。

一方でブナゾシン塩酸塩による近視進行抑制の根底にあるメカニズムと、脈絡膜の変化と眼軸長の変化との関係を解明するには、さらなる研究が必要です。またブナゾシン塩酸塩は点眼薬として、その臨床安全性は確認されていますが、特に近視を早期に予防するという観点からは、現在の結果に基づいたさらなる実験と臨床試験により、小児におけるブナゾシン塩酸塩の安全性を検討することが重要であると考えています。

【当社にとっての意義】

近視研究は当社の事業パイプラインの中でも中核となる領域です。

本研究結果は、近視抑制効果が期待されるブナゾシン塩酸塩が当社の有力なパイプラインとなることを示唆しているものであり、小児における近視進行抑制を目的に、安全性および有効性の検討を継続してまいります。

- (※1) PBS：リン酸緩衝生理食塩水
- (※2) タフルプロスト：プロストン系緑内障点眼薬
- (※3) イソプロピルウノプロストン：プロストン系緑内障点眼薬
- (※4) プラゾシン： $\alpha 1$ 遮断薬
- (※5) ウラビジル： $\alpha 1$ 遮断薬

以上