

網膜ミュラー細胞を標的とする網膜疾患予防へ向けた新規ポリメトキシフラボン類の構造活性相関研究

Retinal Muller cells-targeting for therapy of diabetic retinopathy and structure-activity relationship study using novel polymethoxyflavones

○宮田 佳樹¹

○Yoshiki Miyata¹

1. 帝京大薬

1. Teikyo University

ミュラー細胞は網膜の構造・機能維持に重要な役割を果たす網膜特異的グリア細胞である。糖尿病網膜症（以下、網膜症）の病態では血液網膜関門の破綻や血管新生に關与するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）産生細胞として知られ、アポトーシスや炎症性サイトカインの遊離を伴うピロトーシスを機序とする細胞死が誘導されることが報告されているが、そのメカニズムについては不明な点が多い。我々はミュラー細胞の機能異常および細胞障害の軽減が網膜症の発症・進展を制御できる新たな治療標的になり得ると考え、ヒト網膜ミュラー細胞株や網膜障害モデル動物を用いた研究を行っている。これまでにミュラー細胞由来MMPの産生メカニズムの解析を行い、PKCやMAPKsがミュラー細胞のMMP発現に關与する細胞内シグナル伝達因子であることを報告している。さらに、正常な高次構造に折りたたまれなかった異常タンパク質が小胞体に蓄積し生じる小胞体ストレスがグリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼの細胞核への移行を伴うアポトーシス死を誘導することを明らかにし、天然由来ポリメトキシフラボン類のノビレチンが小胞体ストレス誘導性の細胞障害を軽減できる可能性を示した。ノビレチンをリード化合物として合成した新規ポリメトキシフラボン類を用いたスクリーニング研究では、ノビレチンを凌ぐ強力なMMP阻害性を有する化合物を見出すと共にMMP阻害性の増強につながる構造特性を明らかにした。本シンポジウムでは、既存の血管新生増殖因子（VEGF）とは異なる分子標的を介して網膜症の発症・進展制御し得る創薬リードの探索を目的とするケミカルバイオロジー研究についてノビレチンを例に紹介する。