

## 記者会見の内容

これは令和7年11月6日に佐賀大学において記者会見した内容です。

この研究成果はアメリカアレルギー臨床免疫学会(AAAAI)の学会誌であるジャーナルオブアレルギークリニカル免疫ロジー誌において、日本時間11月6日午前3時にオンライン版が公開されました。

アレルギー性結膜疾患は、アレルギー反応によって生じる結膜の炎症疾患で、痒み、異物感、眼脂を主な症状とします。結膜の増殖性変化を伴うものやアトピー性皮膚炎に合併する病型により分類されます。ここに、アレルギー性結膜疾患の分類を示します。今回、この中で注目していただきたいのは、アトピー角結膜炎です。アレルギー性結膜炎は全人口の約45%の方が罹患していると言われています。アレルギー性結膜疾患の中で最も頻度の多い病型は、スギやヒノキによる、つまり花粉症に伴う季節性アレルギー性結膜炎や、通年性アレルギー性結膜炎ですが、アトピー性結膜炎アトピー角結膜炎は5.3%、つまり20人に一人程度が発症すると言われています。アレルギー性結膜炎の中では必ずしも多くはないタイプですが、それでも非常に頻度の多い病気です。

### アレルギー性結膜疾患

アレルギー反応によって生じる結膜の炎症疾患であり、痒み、異物感、眼脂を主な症状とする。結膜の増殖性変化を伴うものやアトピー性皮膚炎に合併する病型により分類される



2017年の日本眼科アレルギー研究会有病率調査では、スギ・ヒノキによるSACが37.4%、PACが14.0%と最も多いが、AKCは5.3%、VKCも1.2%と慢性型のアレルギー性結膜疾患も多い。

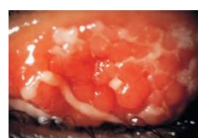
アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン(第3版) 2021

アトピー角結膜炎とはどのような病気かご説明致します。この病気は、顔面にアトピー性皮膚炎を伴う患者に起こります。下に示すような増殖性変化を伴う場合と伴わない場合があります。重症型は結膜増殖や角膜障害を伴い、失明に至る場合もあり、非常に重篤となることもあります。ステロイド薬や抗アレルギー点眼薬が保険承認されていますが、治療抵抗性の場合もあり、また副作用が問題となることもあります。また春季カタルなどより慢性化・重症化しやすい特徴があります。このため、アトピー角結膜炎に対して有効な薬剤の開発が期待されています。

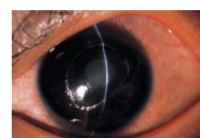
### アトピー角結膜炎(AKC)

- 顔面にアトピー性皮膚炎を伴う患者に起こる
- 増殖性変化を伴う場合と伴わない場合がある
- 重症型は結膜増殖や角膜障害を伴い、失明に至る場合もある
- ステロイド薬や免疫抑制点眼薬が使用されるが、治療抵抗性の場合も多い。

眼瞼結膜乳頭



角膜上皮障害



アトピー角結膜炎がどのようにして起こるのかを明らかにするため、あるいはそれを改善する薬剤を開発するためには、アトピー角結膜炎によく似た病態を示すマウス、つまりモデルマウスが必要です。しかし、残念ながらそうしたモデルマウスは存在しませんでした。私たちは、アトピー皮膚炎に非常によく似た病態を示すマウスを、世界で初めて作製することに成功しました。そのマウスは富山大学の北島先生らが作製され、私たちがアトピー性皮膚炎のモデルとなることを明らかにし、FADS マウスと名付けました。そして、このマウスが眼にも病変を生じ、その病態がアトピー角結膜炎に非常に似ていることから、アトピー角結膜炎のモデルマウスともなることを明らかにして、4 年前にそれを発表しました。今回、そのマウスを用いて研究を進めました。

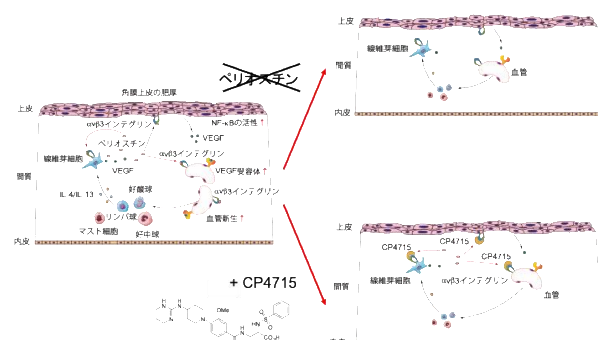
#### アトピー角結膜炎のモデルとなるマウスの作製



Nunomura, J Allergy Clin Immunol, 2021

今回の研究成果のまとめをお伝えします。まず、アトピー角結膜炎の眼の組織では、ペリオスチンというタンパク質が作られて、病態の形成において中心的な役割を果たしていることを明らかにしました。ペリオスチンは $\alpha_v\beta_3$  インテグリンという細胞の表面上に位置するタンパク質に結合して作用します。ペリオスチンは角膜上皮の上の $\alpha_v\beta_3$  インテグリンに

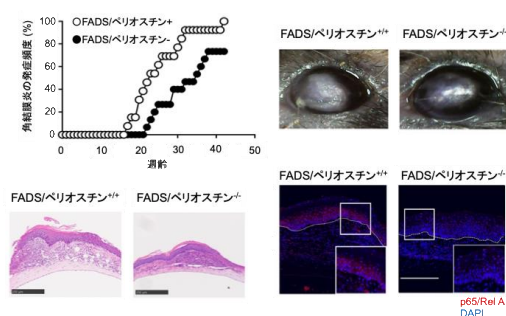
#### 研究成果のまとめ



結合すると、上皮の肥厚を起こしたり、NF- $\kappa$ B という分子を活性化して炎症を起こします。また、線維芽細胞や角膜上皮細胞上から VEGF というタンパク質の産生を引き起こします。一方で、血管内皮細胞の上の $\alpha_v\beta_3$  インテグリンに結合すると VEGF の受容体を増強します。この VEGF は VEGF 受容体に結合すると、血管の新生が起こります。つまり、ペリオスチンは VEGF と VEGF 受容体を介して血管新生を起こします。このようにして、アトピー角結膜炎の病態が形成されます。ところが、生まれつきペリオスチンが欠損していると、このような変化が起きなくなり、アトピー角結膜炎の病態が形成されません。また、 $\alpha_v\beta_3$  インテグリンに結合してペリオスチンが $\alpha_v\beta_3$  インテグリンに結合できなくする CP4715 という化合物を加えると、同じようにペリオスチンが作用しなくなって、アトピー角結膜炎の病態が形成されなくなります。このように、ペリオスチンはアトピー角結膜炎の病態形成に中心的な役割を果たしており、また、CP4715 はそれを抑制して、アトピー角結膜炎の治療薬となりうることを明らかにしました。

それでは実験の結果をもう少し詳しくお話致します。ペリオスチンの遺伝子を生まれつき欠けている FADS マウスを作製しました。ペリオスチン遺伝子を持っている通常の FADS マウスだと、生まれて 15 週くらい経つと角結膜炎を起こし始め、40 週くらいになると全てのマウスが角結膜炎を起こしてしまいます。しかし、生まれつきペリオスチン遺伝子を持っていない FADS マウスだと、30%くらいのマウスは、最後まで眼の症状を全く起こしません。さらに、眼の症状を示す 70%くらいのマウスも、その症状や病態が非常に軽くなっています。肉眼的には、ここに示すように眼脂が非常に少なくなっています。組織的にも角膜の肥厚や炎症細胞の浸潤といった炎症症状が非常に軽くなっています。ここで示した p65 という分子は炎症を起こすタンパク質で、赤色に光るようにしていますが、ペリオスチンを欠損していると、赤色が非常に少なくなっていることが分かるかと思います。このように、ペリオスチンを欠損すると、アトピー角結膜炎が改善することがわかりました。

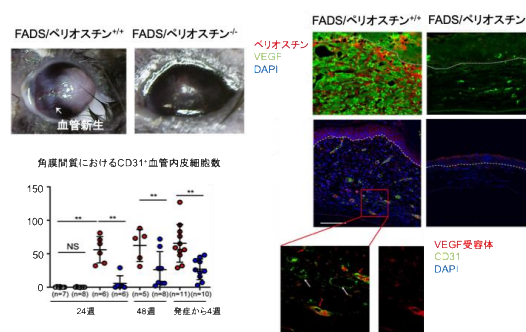
ペリオスチンを欠損すると眼の炎症が改善する



Nunomura, J Allergy Clin Immunol. in press

さらに、私たちは、ペリオスチンを欠損すると、炎症だけでなく、アトピー角結膜炎における血管新生も抑制することも明らかにしました。血管新生はアトピー角結膜炎の増殖変化などの原因となり、非常に厄介な病態であり、それを改善することが非常に重要となっています。FADS マウスでは、このように、角膜において血管新生が起こっていることがわかります。ところが、ペリオスチンを生まれつき欠損すると、血管新生が無くなります。血管内皮の数を数えていると、明らかに減っていることがわかります。また、血管新生に重要な VEGF とその受容体もペリオスチンを欠損すると減っていることから、ペリオスチンは VEGF と VEGF 受容体を介して血管新生を抑制していることがわかりました。

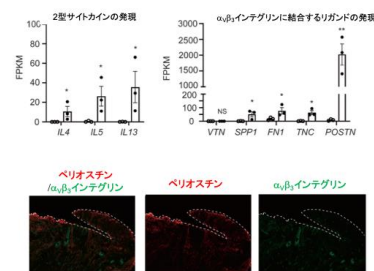
ペリオスチンを欠損すると眼の血管新生も改善する



Nunomura, J Allergy Clin Immunol. in press

ここまでの結果はマウスを用いたものです。では、実際にアトピー角結膜炎の患者さんの眼病変でペリオスチンや $\alpha_v\beta_3$ インテグリンが発現しているか調べてみました。アトピー角結膜炎の患者さんの巨大乳頭において、赤く染まっているのがペリオスチン、緑で染まっているのが $\alpha_v\beta_3$ インテグリンです。ともに強く染まっていて、お互いに近い場所に位置していて、作用していることが想像されます。

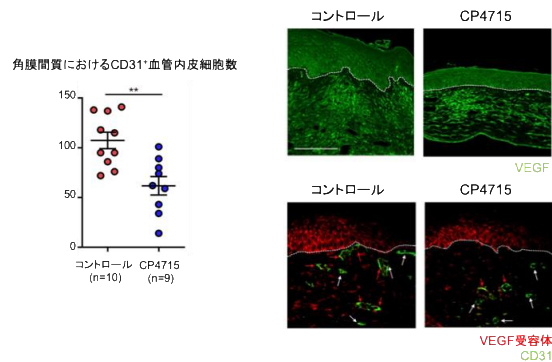
AKC患者ではペリオスチンと $\alpha_v\beta_3$ インテグリンが高発現している



Nunomura, J Allergy Clin Immunol, in press

それでは、ペリオスチンの作用を抑制するCP4715 をマウスに投与するとどうなるか調べて見ました。CP4715 は点眼で投与しています。ここに示しますように、CP4715 を点眼投与すると、眼脂も改善し、組織的にも非常によく改善していることが分かります。

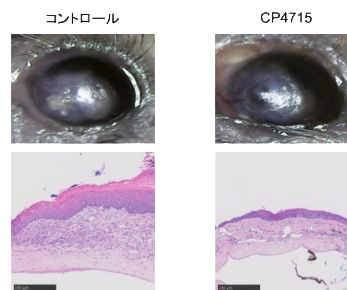
CP4715を投与すると眼の血管新生も改善する



Nunomura, J Allergy Clin Immunol, in press

また、CP4715 を点眼投与すると、炎症だけでなく、血管新生も改善します。ここに示しますように、血管内皮細胞の数がCP4715 の投与で減少するとともに、血管新生を直接起こしている VEGF と VEGF 受容体の発現も抑制していることが分かりました。つまり CP4715 はアトピー角結膜炎の治療において有効である可能性を示しています。

CP4715を投与すると眼の炎症が改善する



Nunomura, J Allergy Clin Immunol, in press

この CP4715 についてもう少し詳しくお話致します。私たちは、2 年前に、この CP4715 がアトピー性皮膚炎において炎症だけでなく、痒みも抑制することを見出し。現在アトピー性皮膚炎の痒みに対する創薬として開発を進めております。現在進行中であるため、まだ詳しい内容をお話することはできませんが、外用剤として有望なのでは

ないかと考えております。その内容をお話しできる段階になれば、できるだけ早くお話ししたいと思っております。今回、この CP4715 が、アトピー角結膜炎を中心としたアレルギー性結膜疾患に有効であることを見出しました。この化合物を患者さんに投与する場合には、点眼薬か、あるいは皮膚に塗り込んで効果を発揮させる眼瞼クリームが

いいのではないかと考えております。これから、アトピー性皮膚炎に対する創薬と並行して、アトピー角結膜炎の治療薬としても開発を進めていきたいと考えております。

#### アレルギー性結膜疾患に対する創薬としてのCP4715の開発

- アトピー性皮膚炎の痒みに対する創薬として開発中
- アトピー性皮膚炎に対する剤型としては外用剤が有望
- 今回、アトピー角結膜炎を中心としたアレルギー性結膜疾患に有効であることが判明
- 剤型としては点眼薬、あるいは眼瞼クリームが適切

