

新規プロスタグランディン関連化合物 UF-021 の 各種動物における眼圧下降作用

上野 隆司, 吉田 祥子, 出口 哲夫, 加藤 一衛

小田 富雄, 林 祐一, 久能 祐子

上野製薬株式会社 上野生物科学研究所

要 約

新規プロスタグランディン(PG)関連化合物である UF-021 点眼液の各種動物における眼圧降下作用および眼局所副作用を検討した。家兎に UF-021 点眼液 (0.03~0.24%) を点眼すると、一過性眼圧上昇を伴うことなく、用量依存的な眼圧下降 (2.8~5.2 mmHg) が観察された。UF-021 点眼液 0.12% は猫、猿に対してもそれぞれ有意な眼圧下降 (約 9 mmHg, 約 2 mmHg) を速やかに発現した。また、UF-021 点眼液は問題となる眼局所副作用を示さなかった。一方 PGE₂, PGF_{2α}, PGF_{2α}-イソプロピルエステルはいずれも眼圧下降作用発現に先立ち、顕著な眼圧上昇を示した。さらに、これらのプライマリーPGs は強い眼局所副作用を有し、UF-021 とは区別された。以上、眼圧下降作用および眼局所副作用の双方から考え、UF-021 点眼液は緑内障の新しい点眼治療薬として有望であると考えられる。(日眼会誌 96: 462-468, 1992)

キーワード: UF-021, プロスタグランディン, 眼圧, 緑内障

The Intraocular Pressure Lowering Effects of UF-021, a Novel Prostaglandin Related Compound, in Animals

Ryuji Ueno, Shoko Yoshida, Tetsuo Deguchi, Ichie Kato,
Tomio Oda, Yuichi Hayashi and Sachiko Kuno

Ueno Institute for Medical Science, Ueno Fine Chemicals Industry Limited

Abstract

The ophthalmic solution of UF-021, a novel prostaglandin (PG) related compound, was investigated for its intraocular pressure (IOP) reducing activity and local ocular side effects in different species of animals. UF-021 ophthalmic solution (0.03 to 0.24%), when topically applied to the eyes of rabbits, caused dose-dependent IOP reduction (2.8 to 5.2 mmHg), without transient IOP rise. Both in cats and monkeys, UF-021 ophthalmic solution (0.12%) elicited rapid, significant IOP reduction (ca. 9 mmHg and 2 mmHg, respectively), without any controversial, local ocular side effects being revealed. On the other hand, PGE₂, PGF_{2α}-isopropyl ester all brought about marked increases in IOP prior to development of their IOP reducing activities. In addition, these primary PGs showed intense local ocular irritation, which presented a striking contrast with UF-021. Enhancement of IOP reducing activity, coupled with freedom from any significant ocular side effects, as described above, suggests that UF-021 ophthalmic solution could be promising as a new anti-glaucoma agent. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 462-468, 1992)

Key words: UF-021, Prostaglandin, Intraocular pressure, Glaucoma

別刷請求先: 669-13 三田市テクノパーク 4-1 上野製薬株式会社 上野生物科学研究所 上野 隆司

(平成 3 年 6 月 21 日受付, 平成 3 年 10 月 14 日改訂受理)

Reprint requests to: Ryuji Ueno M.D. Ph.D. Ueno Institute for Medical Science, Ueno Fine Chemicals Industry Limited. 4-1, Techno-Park, Sanda 669-13, Japan

(Received June 21, 1991 and accepted in revised form October 14, 1991)

I 緒 言

プロスタグランディン(PGs)はアラキドン酸から産生される不飽和脂肪酸で、生体内の各所において微量で多彩な生理活性を発現する。従来、PGsの眼に対する作用としては、炎症を誘起し眼圧を上昇させる¹⁾ことが知られていた。しかし、近年PGsの点眼により、実験動物の眼圧が低下することが報告されるに至り²⁾、新しいタイプの緑内障治療薬として臨床応用が試みられるようになった³⁾。しかし、眼圧下降作用発現までに投与後長時間を要することや、眼圧下降に先立って眼圧上昇を伴うこと、さらに眼局所刺激性が強いこと等がPGsを臨床適用する際の大きな問題点となっている³⁾⁻⁶⁾。

一方、我々は既に、眼圧下降作用を有する新規PG関連化合物UF-021を見出したことを報告した⁷⁾。今回、実験動物の眼圧に対する作用および眼局所副作用を他のPGsと比較検討した結果、UF-021は従来のプライマリーPG系薬剤の有する種々の副作用を分離した第二世代PG系緑内障治療薬として臨床応用が可能であることが示唆された。

II 実験方法

1. 実験動物

体重2.0~2.5 kgの雄白色家兎41匹、体重2.0~5.0 kgの雌雄の猫11匹、体重3.0~3.5 kgの雄カニクイ猿6匹を使用した。実験動物はいずれも、少なくとも7日間予備飼育の後、実験に用いた。

実験動物は、温度23±2℃、湿度40~70%、照明時間12時間/日、換気回数12回/時間の部屋で飼育され、固型飼料および水道水を自由に摂取させた。

2. 使用薬物および投与方法

UF-021は、(+)-isopropyl Z-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihydroxy-2-(3-oxodecyl) cyclopentyl] hept-5-enoateの化学名を有するドコサノイド系新規化合物であり、上野製薬にて合成した。対照薬として、PGE₂(フナコシ薬品)、PGF_{2α}(フナコシ薬品)、PGF_{2α}-イソプロピルエステル(PGF_{2α}-IE)(上野製薬にて合成)を用いた。

UF-021は水に不溶性のため、点眼基剤(ポリソルベート80含有食塩液)を用いて0~0.24%の点眼液とし、その他のPG類は生理食塩液(大塚製薬)を用いて調製した。調製した薬液1滴(約35 μl)を、10:

30~11:30の間に実験動物の片眼に点眼し、他眼には生理食塩液を同量点眼した。一度薬剤の投与を受けた家兎の再使用は行わず、猫、猿は塩酸薬剤投与後一週間以上の休薬期間を設け、再使用した。

3. 眼圧測定方法

家兎および猫は覚醒状態で、猿は塩酸ケタミン(ケタラール®50;三共)2.0~5.0 mg/kgの筋肉内注射による全身麻酔の後、0.4%塩酸オキシプロカイン(ペノキシル®0.4%液;参天製薬)による点眼麻酔下で眼圧を測定した。眼圧の測定にはAlcon Applanation Pneumatograph®を用いた。

4. 眼局所副作用

前眼部の症状を、角膜、虹彩、結膜について経時的に観察するとともに、家兎においては、点眼2および6時間後の前眼部写真を撮影した。

5. 統計解析

統計解析は点眼前の眼圧と各測定時点の眼圧との比較をpaired t-検定法を用いて行った。家兎を用いた各種濃度のUF-021点眼液による眼圧への作用を観察した実験では、Dunnett多重比較検定法も合わせて用いた。有意水準は両側危険率5%とし、危険率5%未満のものを有意差ありと判定した。

III 結 果

1. 家兎

各種濃度のUF-021点眼液(0, 0.03, 0.06, 0.12および0.24%)を家兎に同量点眼し眼圧の経時変化を調べた(表1)。

いずれの用量群においても点眼前の眼圧は16.5 mmHg前後であり、群間に有意な差は存在しなかった。点眼基剤(UF-021点眼液0%)の投与によって、点眼後24時間にわたり、有意な眼圧変化は認められなかったが、UF-021点眼液の投与により、眼圧は速やかに下降し、有意な眼圧下降が投与30分から1時間後より観察された。UF-021の用量の上昇に伴い、有意な眼圧下降を示す時間は延長し、0.24%群においては、点眼後1時間から有意な眼圧下降がみられ、点眼後2~4時間に最大下降値を示した後、点眼後6時間までのすべての測定時間において有意な眼圧下降がみられた。いずれの用量群においても眼圧下降に先立つ眼圧の上昇は観察されなかった。また、点眼24時間後にはすべての群で眼圧は点眼前の値に戻った。一方、生理食塩液を投与した他眼においては投与前値と比べ、有意な眼圧変動はみられなかった。

表1 家兎におけるUF-021による眼圧の経時変化

UF-021 濃度 匹数	点眼前	点眼後時間								
		30分	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間	6時間	24時間	
0%	8	16.4±0.6	16.8±0.5	16.9±0.5	16.8±0.6	16.8±0.7	16.8±0.5	17.0±0.5	17.1±0.5	17.0±0.7
0.03%	6	16.5±0.6	16.3±0.6	14.7±0.7*	13.2±0.8**	13.7±1.0**	13.7±0.8**	14.2±1.1*	14.7±1.3	16.5±0.8
0.06%	9	16.6±0.6	15.2±0.5**	14.0±0.8**	12.9±1.0**	13.6±0.9**	14.0±0.9**	14.7±0.9*	14.8±1.0*	15.8±0.9
0.12%	9	16.3±0.7	16.2±0.7	13.6±0.7**	12.0±0.8**	11.9±0.6**	12.3±0.6**	12.9±0.7**	14.0±0.7*	15.3±0.5
0.24%	9	16.8±0.5	16.1±0.5	14.1±0.6*	11.9±0.6**	11.6±0.9**	11.7±0.9**	12.4±0.7**	13.2±1.0*	16.8±0.6

表中に眼圧の平均値±標準誤差 (mmHg) を示した。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (paired t-検定による各群内における点眼前値との比較)

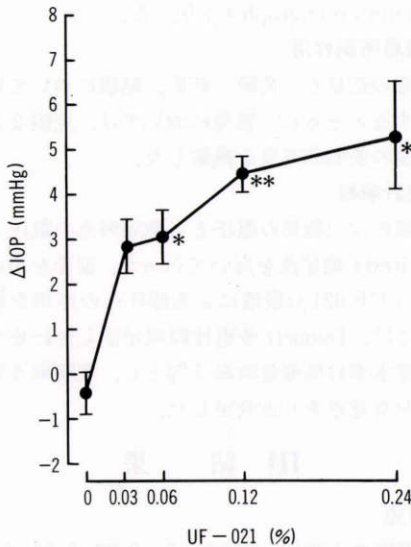


図1 家兎におけるUF-021の眼圧下降作用(用量反応曲線)。眼圧下降値(Δ IOP)は、UF-021点眼液の投与前と投与3時間後の差の平均値±標準誤差で表した。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (Dunnnett 多重比較検定にて点眼剤投与群と各用量のUF-021点眼液投与群との群間比較を行った。)

眼圧下降が明瞭に観察される点眼3時間後の眼圧下降値(Δ IOP)とUF-021点眼液の投与用量との相関を図1に示す。 Δ IOPは、0.03, 0.06, 0.12および0.24%でそれぞれ 2.8 ± 0.6 , 3.0 ± 0.6 , 4.4 ± 0.4 および 5.2 ± 1.2 mmHgであり、UF-021点眼液は用量に依存した眼圧下降作用を発現することが明らかとなった。

2. 猫

点眼剤あるいはUF-021点眼液0.12%を片眼に、生理食塩液を他眼に同量点眼して、眼圧の経時変化を観察した(図2A, B)。UF-021点眼液0.12%投与群において、眼圧は投与後速やかに下降し始め、投与後2~4時間後に点眼前と比べ、約9 mmHgの最大下降を

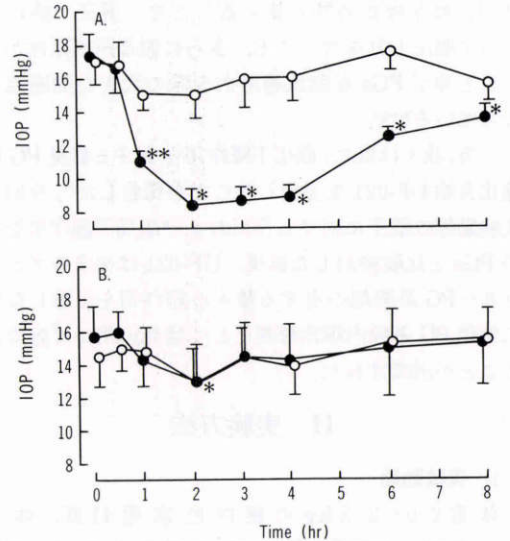


図2 猫におけるUF-021による眼圧の経時変化。UF-021点眼液0.12%投与群(A)、UF-021点眼液0% (点眼剤)投与群(B)の結果を示した。眼圧は、平均値±標準誤差(n=4)で表した。
●: UF-021点眼液投与眼, ○: 他眼, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (paired t-検定による点眼前値との比較)

示した。UF-021点眼液0.12%投与眼の眼圧は、投与後8時間にわたり、点眼前値との間で統計学的有意差がみられた。さらに他眼との比較においても、投与後6時間まで有意差がみられた。点眼剤投与群では初期値と比較し、2時間値に日内変動に起因すると考えられる有意な下降が観察されたが、生理食塩液を投与した他眼の眼圧との間に差異はみられなかった。なお、UF-021点眼液の前眼部に対する副作用を経時的に観察したが、眼局所副作用は全く認められなかった。

3. 猿

UF-021点眼液0.12%をカニクイ猿(雄)の片眼に点眼し、他眼に生理食塩液を同量点眼した。眼圧の経時

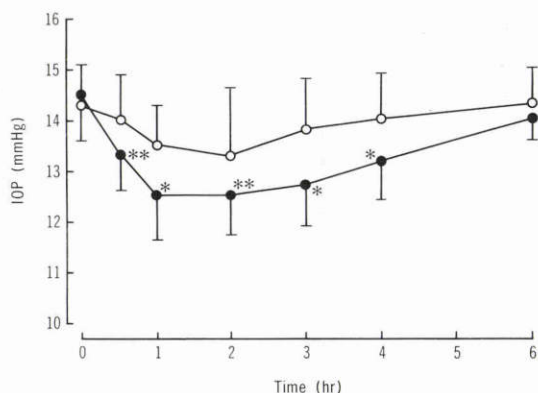


図3 猿におけるUF-021による眼圧の経時変化。眼圧は、平均値±標準誤差(n=6)で表した。
●: UF-021点眼液0.12%投与眼, ○: 他眼,
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (paired t-検定による点眼前値との比較)

変化を図3に示す。UF-021点眼液投与眼において、眼圧は点眼30分後には有意に下降しはじめ、その作用は4時間にわたり持続した。しかし、最大眼圧下降値(ΔIOP_{max})は約2 mmHgであり、家兎、猫で観察された ΔIOP_{max} (それぞれ4.4 mmHgと9.0 mmHg)と比べると変化が小さかった。生理食塩液を投与した他眼は有意な眼圧変動を示さなかった。なお、UF-021点眼液0.12%の猿眼局所に対する副作用(充血、浮腫、流涙等)は全く認められなかった。

4. プライマリーPGsとの比較

1) 眼圧に対する作用

同一濃度(0.05%)のUF-021点眼液、PGE₂溶液およびPGF_{2 α} 溶液を家兎の片眼に同量点眼し、眼圧の変化および眼局所に対する副作用を観察した(図4)。PGE₂およびPGF_{2 α} 溶液はCamrasら⁸⁾により既に報告されているようにいずれも点眼30分後にそれぞれ13.0±2.1, 4.0±1.1 mmHgの顕著な眼圧上昇を起こしたが、UF-021点眼液は眼圧の上昇を伴うことなく、速やかに眼圧下降作用を発現し、2時間後に最大下降値5.5±1.6 mmHgを示した。PGF_{2 α} 0.05%溶液において有意な下降がみられたのは投与後5時間と、効果の発現が遅く、さらにPGE₂0.05%溶液では6時間後まで有意な眼圧下降を認めなかった。

次にプライマリーPG系緑内障治療薬として過去に臨床適用も試みられた⁵⁾⁶⁾⁹⁾PGF_{2 α} -IEを対照薬として、その際の臨床適応量0.003%を用い、UF-021点眼液0.06%と眼圧下降作用および眼局所副作用について比

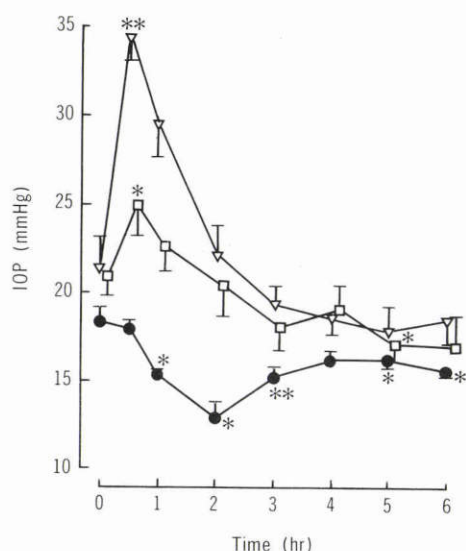


図4 家兎におけるUF-021, PGE₂およびPGF_{2 α} の眼圧に対する作用。眼圧は、平均値±標準誤差(n=4)で表した。
●: UF-021点眼液0.05%, □: PGF_{2 α} 溶液0.05%, ▽: PGE₂溶液0.05%, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (paired t-検定による点眼前値との比較)

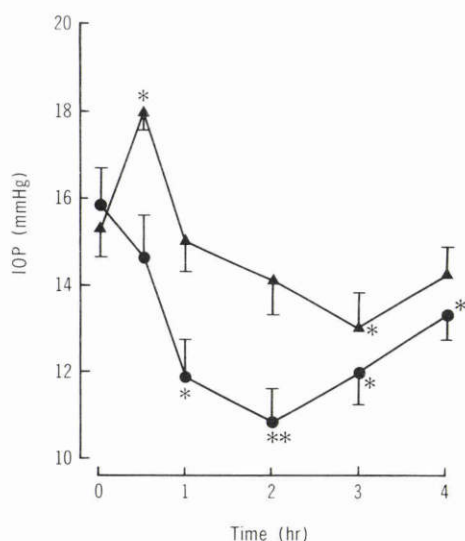


図5 家兎におけるUF-021とPGF_{2 α} -IEの眼圧に対する作用。眼圧は、平均値±標準誤差で表した。
●: UF-021点眼液0.06%(n=9), ▲: PGF_{2 α} -IE溶液0.003%(n=8), * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (paired t-検定による点眼前値との比較)

較した。その結果、PGF_{2 α} -IEの場合、0.003%という極めて低用量においても図5に示すように、投与後30

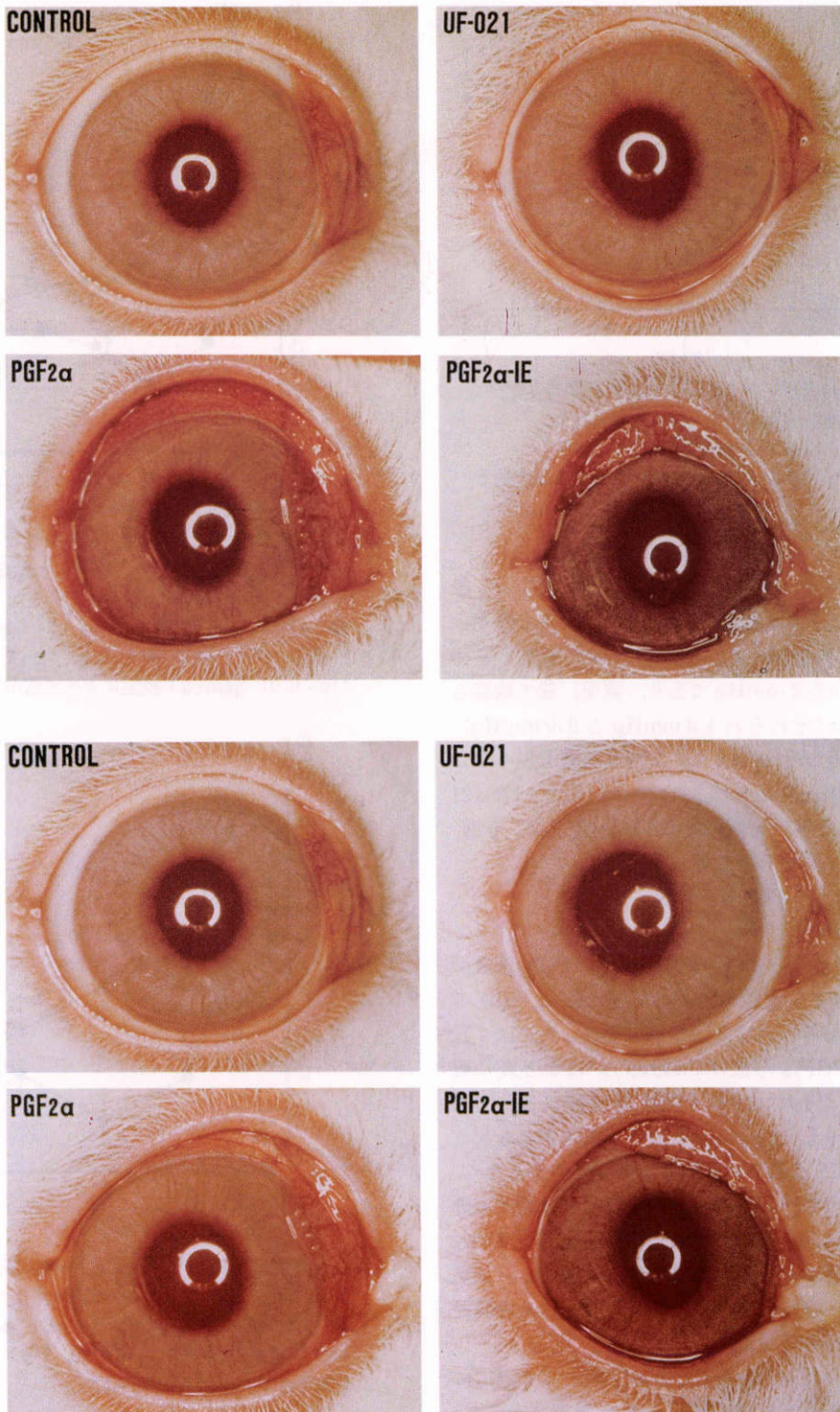


図6 UF-021, PGF₂α および PGF₂α-IE 点眼後の家兎の前眼部写真。UF-021, PGF₂α および PGF₂α-IE 各 0.06% 溶液を家兎に点眼し、2 時間後 (上段)、6 時間後 (下段) に前眼部を撮影した。

分に顕著な眼圧上昇が起こり速やかな眼圧下降は観察されず、UF-021とは区別された。さらに、PGF_{2α}-IEの投与1時間後以降、眼圧の下降傾向が観察されたが、その下降作用はUF-021点眼液0.06%に比べ、弱かった。

2) 眼局所副作用

上記実験における各化合物の眼局所に対する副作用を以下に示す。プライマリー-PGsでは、ほぼ全例の動物において点眼後数時間持続する、顕著な虹彩や結膜の充血、浮腫が観察された。また、涙液量が増加するなどの眼局所刺激症状も認められた。UF-021点眼液は0.12%以下の低用量においてこれらの眼局所副作用をほとんど示さなかった。0.24%の高用量のUF-021点眼液を用いると、虹彩、結膜の軽度の充血が起こる例も時にみられたが、一過性に消失し、結膜の浮腫や涙液量の増加もなく、他のプライマリー-PGsとは大きく異なっていた。

UF-021点眼液0.06%とPGF_{2α}類各々0.06%溶液を白色家兎に同量点眼し、2および6時間後に撮影した前眼部の写真を図6に示した。点眼2時間後にPGF_{2α}およびPGF_{2α}-IE溶液では、虹彩、結膜の充血、さらに涙液の増加や眼脂がみられたが、UF-021点眼液の場合これらの症状はほとんど認められなかった。PGF_{2α}-IEによる充血等の眼局所副作用は点眼6時間後においても観察された。

IV 考 按

UF-021点眼液は眼圧の上昇を伴うことなく、家兎の眼圧を用量依存的に、かつ速やかに下降させた(表1)。さらに、猫、猿でもUF-021点眼液は眼圧を上昇させることなく、眼圧下降作用のみを選択的に発現した(図2, 3)。本研究において、UF-021点眼液の眼圧下降作用は猫において最も強く、次いで家兎であり、猿はそれらに比べ、感受性が低い傾向がみられた。これは、猿のみ塩酸ケタミン麻酔下にて実験を行ったことを考慮する必要があるがUF-021点眼液の感受性に動物種差の存在する可能性も考えられる。

近年、PGF_{2α}やその誘導体であるPGF_{2α}-IEの眼圧下降作用が注目されてきたが、これらのプライマリー-PGsは緑内障治療薬としての臨床応用を考えるには、眼圧下降作用の発現に長時間を要することや、さらにそれに先立つ眼圧上昇を伴うといった難点を有する^{10)~12)}。実際、我々の実験においてもPGE₂およびPGF_{2α}の0.05%溶液で点眼2時間後まで眼圧の上昇

が観察され、有意な眼圧下降が観察されるまでに投与後5時間以上を要した(図4)。さらにPGF_{2α}-IEでは0.003%の低用量を用いても眼圧上昇が分離されていなかった(図5)。UF-021点眼液がこのプライマリー-PGsの有する眼圧上昇作用を完全に分離しており、投与後1時間以内に速やかな眼圧下降作用を選択的に発現することは、臨床応用を考える上で極めて有意義と考えられる。

また、PGF_{2α}類は結膜や虹彩の強度な充血等眼局所副作用を伴うこと^{3)~6)9)13)}も臨床適用において大きな障害となってきたが、この点に関してもUF-021は充血等の眼局所副作用がよく分離され(図6)、臨床適用上の優位性が示唆された。

このようにUF-021は、プライマリー-PGsを緑内障治療薬として臨床適用を考える際に障害となった種々の副作用を発現することなく、眼圧を速やかに下降させることが明らかとなり、プライマリー-PG系化合物とは異なる第二世代のPG系緑内障治療薬として有望な物質と考えられる。

文 献

- 1) Waitzman MB, King CD: Prostaglandin influences on intraocular pressure and pupil size. *Am J Physiol* 212: 329-334, 1967.
- 2) Starr MS: Further studies on the effect of prostaglandin on intraocular pressure in the rabbit. *Exp Eye Res* 11: 170-177, 1971.
- 3) Giuffrè G: The effects of prostaglandin F_{2α} in the human eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 222: 139-141, 1985.
- 4) Lee PY, Shao H, Xu L, et al: The effect of prostaglandin F_{2α} on intraocular pressure in normotensive human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1474-1477, 1988.
- 5) Villumsen J, Alm A: Prostaglandin F_{2α}-isopropylester eye drops: Effects in normal human eyes. *Br J Ophthalmol* 73: 419-426, 1989.
- 6) Camras CB, Siebold EC, Lustgarten JS, et al: Maintained reduction of intraocular pressure by prostaglandin F_{2α}-1-isopropyl ester applied in multiple doses in ocular hypertensive and glaucoma patients. *Ophthalmology* 96: 1329-1337, 1989.
- 7) 上野隆司, 三輪直人, 久能祐子, 他: プロスタグランディン関連新規化合物UF-021の動物における眼内下降作用. *日眼会誌* 94(抄録): 136, 1990.
- 8) Camras CB, Bito LZ, Eakins KE: Reduction of intraocular pressure by prostaglandins

applied topically to the eyes of conscious rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 16 : 1125—1134, 1977.

9) **Villumsen J, Alm A, Söderström M** : Prostaglandin F_{2α}-isopropylester eye drops : Effect on intraocular pressure in open-angle glaucoma. Br J Ophthalmol 73 : 975—979, 1989.

10) **Stern FA, Bito LZ** : Comparison of the hypotensive and other ocular effects of prostaglandins E₂ and F_{2α} on cat and rhesus monkey eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 22 : 588—598, 1982.

11) **Lee PY, Podos SM, Severin C** : Effect of prostaglandin F_{2α} on aqueous humor dynamics of rabbit, cat, and monkey. Invest Ophthalmol Vis Sci 25 : 1087—1093, 1984.

12) **Groeneboer MC, Hoyng PFJ, Kuizenga A** : Prostaglandin F_{2α} isopropyl ester versus iloprost phenacyl ester in rabbit and beagle eyes. Curr Eye Res 8 : 131—138, 1989.

13) **Goh Y, Nakajima M, Azuma I, et al** : Effects of prostaglandin D₂ and its analogues on intraocular pressure in rabbits. Jpn J Ophthalmol 32 : 471—480, 1988.

参考文献

1) Weinstein MR, Rose GD : Prostaglandin synthase in rabbit retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 35 : 2422—2429, 1994.

2) Goh Y, Nakajima M, Azuma I, et al : The effect of prostaglandin synthase inhibitor on the aqueous humor dynamics of rabbit eye. Jpn J Ophthalmol 38 : 108—113, 1994.

3) Goh Y, Nakajima M, Azuma I, et al : The effect of prostaglandin synthase inhibitor on the aqueous humor dynamics of rabbit eye. Jpn J Ophthalmol 38 : 108—113, 1994.

4) Goh Y, Nakajima M, Azuma I, et al : The effect of prostaglandin synthase inhibitor on the aqueous humor dynamics of rabbit eye. Jpn J Ophthalmol 38 : 108—113, 1994.

5) Goh Y, Nakajima M, Azuma I, et al : The effect of prostaglandin synthase inhibitor on the aqueous humor dynamics of rabbit eye. Jpn J Ophthalmol 38 : 108—113, 1994.

6) Goh Y, Nakajima M, Azuma I, et al : The effect of prostaglandin synthase inhibitor on the aqueous humor dynamics of rabbit eye. Jpn J Ophthalmol 38 : 108—113, 1994.

7) Goh Y, Nakajima M, Azuma I, et al : The effect of prostaglandin synthase inhibitor on the aqueous humor dynamics of rabbit eye. Jpn J Ophthalmol 38 : 108—113, 1994.

8) Goh Y, Nakajima M, Azuma I, et al : The effect of prostaglandin synthase inhibitor on the aqueous humor dynamics of rabbit eye. Jpn J Ophthalmol 38 : 108—113, 1994.

9) Goh Y, Nakajima M, Azuma I, et al : The effect of prostaglandin synthase inhibitor on the aqueous humor dynamics of rabbit eye. Jpn J Ophthalmol 38 : 108—113, 1994.

10) Goh Y, Nakajima M, Azuma I, et al : The effect of prostaglandin synthase inhibitor on the aqueous humor dynamics of rabbit eye. Jpn J Ophthalmol 38 : 108—113, 1994.

IV 著者

Lee PY, Podos SM, Severin C : Effect of prostaglandin F_{2α} on aqueous humor dynamics of rabbit, cat, and monkey. Invest Ophthalmol Vis Sci 25 : 1087—1093, 1984.

Groeneboer MC, Hoyng PFJ, Kuizenga A : Prostaglandin F_{2α} isopropyl ester versus iloprost phenacyl ester in rabbit and beagle eyes. Curr Eye Res 8 : 131—138, 1989.

Goh Y, Nakajima M, Azuma I, et al : Effects of prostaglandin D₂ and its analogues on intraocular pressure in rabbits. Jpn J Ophthalmol 32 : 471—480, 1988.

Villumsen J, Alm A, Söderström M : Prostaglandin F_{2α}-isopropylester eye drops : Effect on intraocular pressure in open-angle glaucoma. Br J Ophthalmol 73 : 975—979, 1989.

Stern FA, Bito LZ : Comparison of the hypotensive and other ocular effects of prostaglandins E₂ and F_{2α} on cat and rhesus monkey eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 22 : 588—598, 1982.