

GS01-1 既承認薬ライブラリーを用いた新規ドライアイ治療薬の探索

○沢崎 綾一¹, 石原 知明¹, 水島 徹²

¹慶應大院薬, ²LTT バイオファーマ

ドライアイでは涙液が高浸透圧化しており、この高浸透圧化による角膜上皮の細胞障害はドライアイ発症の原因となる。そこで私は、既承認薬ライブラリーを用いて、ヒト角膜上皮細胞における高浸透圧ストレス依存の細胞障害を抑制する薬剤を探索した。その結果、非ステロイド性抗炎症薬であるジクロフェナクが、高浸透圧ストレスから細胞を保護する薬剤であることを見出した。しかし、その他のNSAIDsでは、同様な保護効果は見られなかった。次に、その保護効果のメカニズムを解明するために、高浸透圧ストレスに対し細胞を耐性化する転写因子である Nuclear factor of activated T-cells 5 (NFAT5) に着目し、*in vitro* の系で解析した。その結果、ジクロフェナクは、NFAT5 の発現上昇と核内移行を促進させ、その転写活性を上昇することにより、高浸透圧ストレスに対して角膜上皮細胞を保護していることが示唆された。また、ドライアイ動物モデルである涙腺摘出ラットにおいて、ジクロフェナクを点眼した群では、涙腺摘出による角膜傷害が抑制された。本研究は、ジクロフェナクが高浸透圧ストレス依存の細胞障害から角膜上皮を保護し、ドライアイの病態を改善することを見出した。これらの結果から、ジクロフェナク点眼剤がドライアイ患者の治療候補薬として有用であると考えられる。