

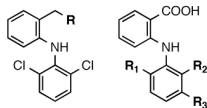
# 27PA-pm075

ジクロフェナク類縁体のヒト角膜上皮細胞に対する保護効果

○原田 佳菜子<sup>1</sup>, 土屋 玲子<sup>2</sup>, 笠井 智香<sup>3</sup>, 水島 徹<sup>3</sup>, 山川 直樹<sup>1</sup> (<sup>1</sup>就実大薬, <sup>2</sup>聖マリアンナ医大難病治療研究セ, <sup>3</sup>LTT バイオファーマ)

【目的】ジクロフェナク (DF) は抗炎症作用を発揮する非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) として、白内障の手術時に使用されている。最近、我々の研究グループは、DF が他の一般的な NSAIDs と比較してヒト角膜上皮細胞に対して有意な細胞保護効果を示すことを見出したり。本研究では、DF のヒト角膜上皮細胞に対する細胞保護効果に関する構造活性相関の解明を目的とした。

【方法】まず、右図に示すような DF と構造が類似した 4 種類の既存 NSAIDs (アセクロフェナク、メフェナム酸、トルフェナム酸、メクロフェナム酸) について、それらを高浸透圧条件下でヒト角膜上皮細胞と混合し、24 時間培養 (37°C、5% CO<sub>2</sub>) 後における用量依存的な細胞生存率を調べた。次に、DF の分子構造を 5 つの部分構造に分け、それぞれのパーツ分子を用いて同様の実験を行った。



**Diclofenac:** R= CO<sub>2</sub>H

**Aceclofenac:** R= CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H

**Mefenamic acid:** R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>= CH<sub>3</sub>

**Tolfenamic acid:** R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>= Cl

**Meclofenamic acid:** R<sub>1</sub>= Cl, R<sub>2</sub>= Cl, R<sub>3</sub>= CH<sub>3</sub>

【結果・考察】各実験の構造活性相関の解析から、DF 型の化合物がヒト角膜上皮細胞に対して細胞保護効果を示すためには、少なくとも分子内にジフェニルアミンとフェニル酢酸の両方の構造が含まれている必要があることが分かった。また、置換基 R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub> は細胞保護効果に影響しないことが分かった。これらの結果は、眼科領域で有用な NSAIDs の探索と創製において重要な知見であると考えられた。

1) Sawazaki, R. *et al. Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55, 2547-2556.