

2019年6月27日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学東北メディカル・メガバンク機構
東北大学大学院薬学研究科

肺動脈性肺高血圧症の新規治療薬候補を世界に先駆けて発見

- セラストラマイシンは肺高血圧症モデル動物で顕著な治療効果を示す -

【発表のポイント】

- 国の指定難病である肺動脈性肺高血圧症^{注1}について、病状が進行した患者に対する本質的な治療薬の開発が求められている。
- 肺動脈性肺高血圧症患者の細胞を用いて5,562種類の化合物ライブラリーを探索した結果、細菌由来の化合物セラストラマイシン^{注2}を同定した。
- セラストラマイシンは、炎症抑制作用・酸化ストレス^{注3}抑制作用・ミトコンドリア機能改善作用を持ち、肺高血圧症モデル動物で顕著な治療効果を示すことを世界に先駆けて発見した。

【研究概要】

東北大学 大学院医学系研究科 循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授、佐藤 公雄（さとう きみお）准教授、黒澤 亮（くろさわ りょう）助教の研究グループは、国の指定難病である肺動脈性肺高血圧症の新規治療薬を探索するため東北大学化合物ライブラリー5,562種類の網羅的探索を行い、細菌由来の化合物セラストラマイシンが肺動脈性肺高血圧症に対して治療効果を示すことを世界に先駆けて発見しました。肺動脈性肺高血圧症の病因として、肺動脈の細胞（血管平滑筋細胞）が癌細胞のように増殖してしまうことが知られていますが、セラストラマイシンは肺動脈性肺高血圧症患者由来の細胞の増殖を抑制しました。さらに、セラストラマイシンが炎症抑制作用・酸化ストレス抑制作用・ミトコンドリア機能改善作用を持ち、肺高血圧モデル動物において顕著な治療効果を示すことを確認しました。本研究により、根本的な治療薬のない肺動脈性肺高血圧症に対する臨床応用が期待されます。本研究は、東京大学創薬機構の支援のもと、東北大学大学院薬学研究科および東北大学東北メディカル・メガバンク機構と協力して行われ、アカデミア創薬スクリーニングによる全く新しい肺高血圧症治療薬開発の成果です。本研究成果は、6月14日（米国東部時間、日本時間6月15日）に米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌であるCirculation Research 誌（電子版）に掲載されました。

【研究内容】

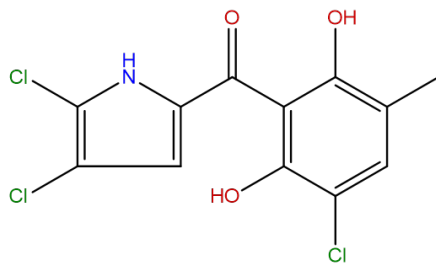
肺動脈性肺高血圧症は、肺動脈壁の細胞が異常に増殖することで肺動脈が狭窄・閉塞し、心臓から肺に向かう血圧が高くなった結果、心臓（右心室と右心房）に過剰な負荷がかかり右心不全をきたして死に至る難病です。本疾患は治療抵抗性であることが多く、複数の薬を組み合わせた治療や、最終的には肺移植が必要となることもあります。特に、肺動脈性肺高血圧症の治療に現在用いられている内服薬は、狭くなった血管を拡張させ、血管抵抗を下げることでより肺動脈の血圧を下げる効果を狙ったもので、肺血管壁の異常な細胞増殖そのものを抑える根本的な治療薬は未だ実用化されていません。よって、肺動脈性肺高血圧症に対する全く新しい治療薬の開発が望まれています。

下川教授の研究グループは、東京大学創薬機構、東北大学大学院薬学研究科、東北大学東北メディカル・メガバンク機構との共同研究により、東北大学に存在する独自の化合物ライブラリー5,562種類を用いアカデミア創薬スクリーニングを実施しました（**図1**）。肺動脈性肺高血圧症患者由来の異常な増殖性を示す肺動脈血管平滑筋細胞を用いて、細胞の増殖抑制を指標として治療薬候補の探索を行い、健常者由来の細胞には影響のない化合物としてセラストラマイシンを発見しました。セラストラマイシンが細胞増殖抑制にどのように作用するか詳細に解析したところ、抗炎症作用、酸化ストレス抑制作用、ミトコンドリア機能改善作用があることを発見し、これらの結果として患者由来細胞の異常増殖を抑制することを明らかにしました（**図2**）。興味深いことに、セラストラマイシンは酸化ストレスに応答するタンパク質 Keap1 の発現を抑制することで、その下流にある Nrf2 タンパク質発現を強力に増加させ、優れた酸化ストレス抑制効果を示すことが確認されました（**図3**）。さらに、セラストラマイシンを肺高血圧モデルマウスやラットに投与することで、肺高血圧が顕著に改善される治療効果を確認しました（**図4**）。

本研究の成果から、肺動脈性肺高血圧症が発症する本質的メカニズムである肺動脈血管平滑筋細胞の異常増殖を治療標的とした、全く新しい切り口の治療薬の有効性が確認されました。今後、本研究に基づき、基礎研究から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチを発展させ、肺動脈性肺高血圧症に対する新規治療薬の開発につながることを期待されます。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の難治性疾患実用化研究事業、および日本学術振興会科学研究費助成金の支援を受けて行われました。

【用語解説】

- 注1. 肺動脈性肺高血圧症：心臓から肺に向かう肺動脈の内圧（血圧）が異常に上昇する疾患。肺動脈壁を構成する平滑筋細胞の異常増殖により血管抵抗が上昇し、肺動脈圧が上昇する。その原因は未解明な点が多く、国の指定難病に認定されている。
- 注2. セラストラマイシン：Celastraceae family（ニシキギ科）の植物の根に内生する細菌から分離された化合物（*Org. Lett.* 2009;11:1693-1695）。



セラストラマイシン（分子式：C₁₂H₈Cl₃NO）



ニシキギ科の植物

- 注3. 酸化ストレス：反応性に富む活性酸素の産生と解毒のバランスが崩れた状態のこと。

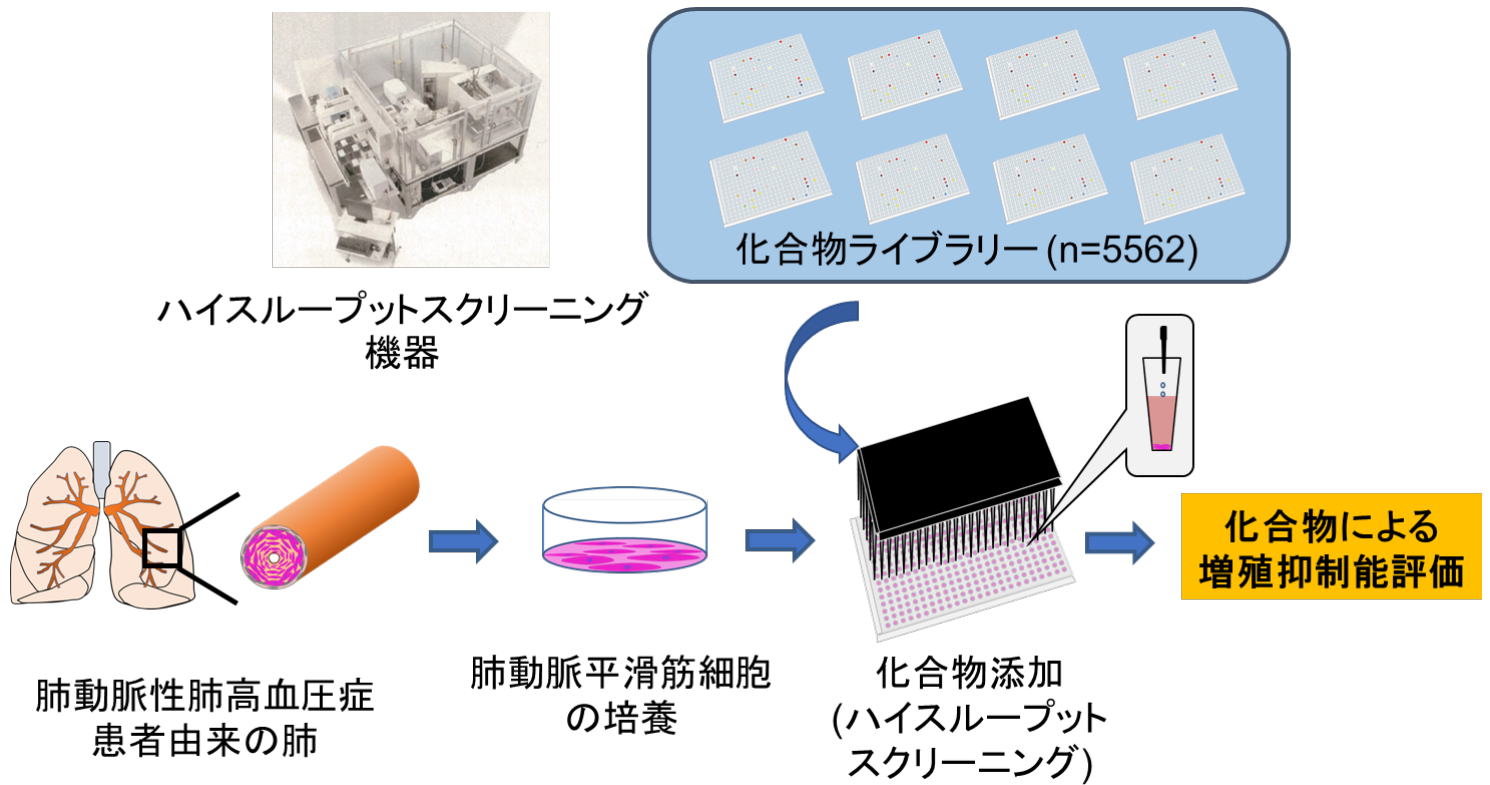


図1. スクリーニング方法

肺動脈性肺高血圧症患者由来の癌類似の増殖性を示す肺動脈血管平滑筋細胞に対して、ハイスループットスクリーニング機器を用いて 5,562 種類の化合物を添加し、化合物による増殖抑制能を評価しました。

肺高血圧症患者由来
肺動脈平滑筋細胞

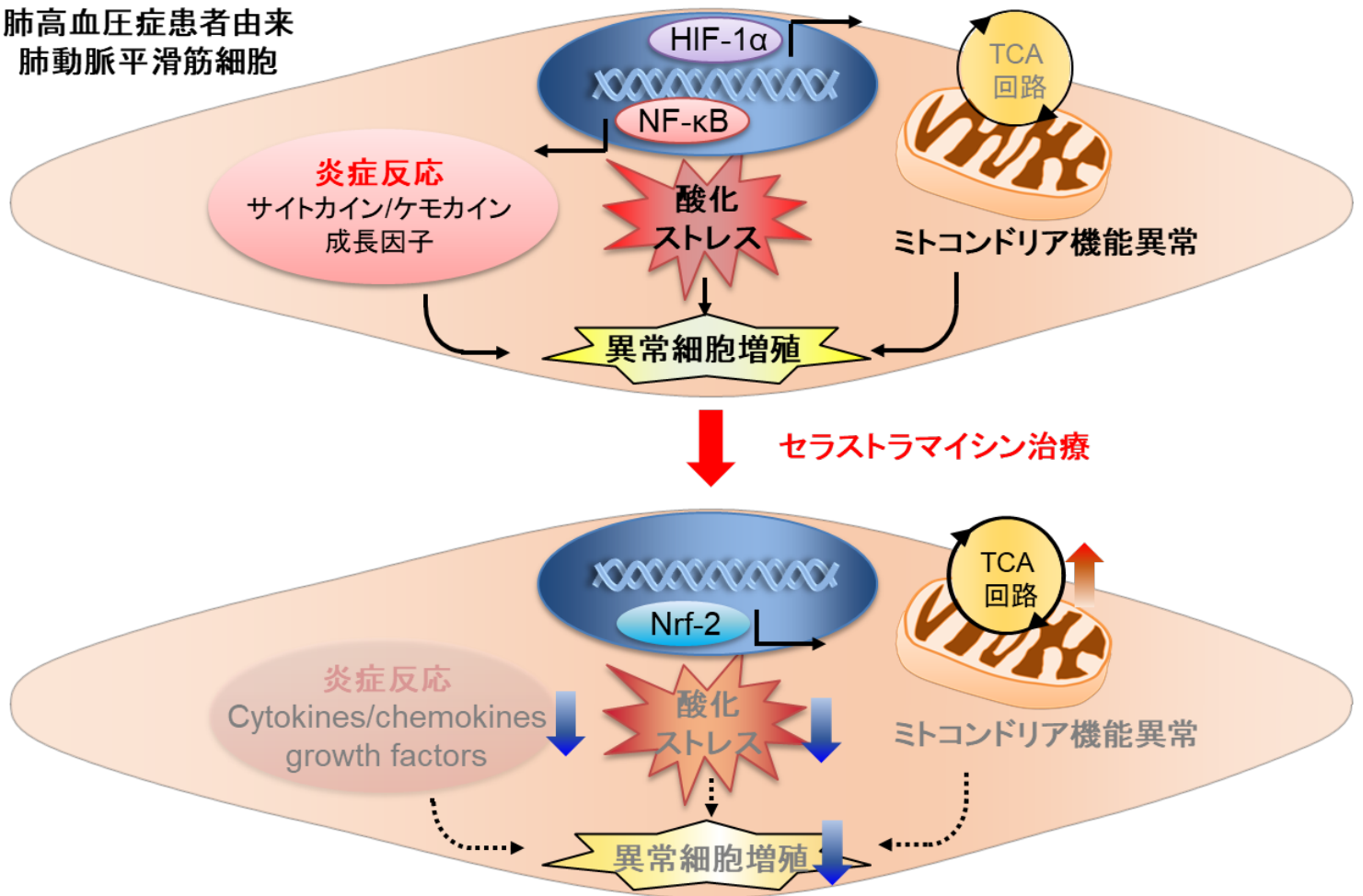


図2. セラストロマイシンの細胞増殖抑制機序

セラストロマイシンは、抗炎症作用、酸化ストレス抑制作用、ミトコンドリア機能の改善作用により、肺動脈性肺高血圧症患者由来の肺動脈血管平滑筋細胞の異常増殖を抑制するという機序が明らかになりました。

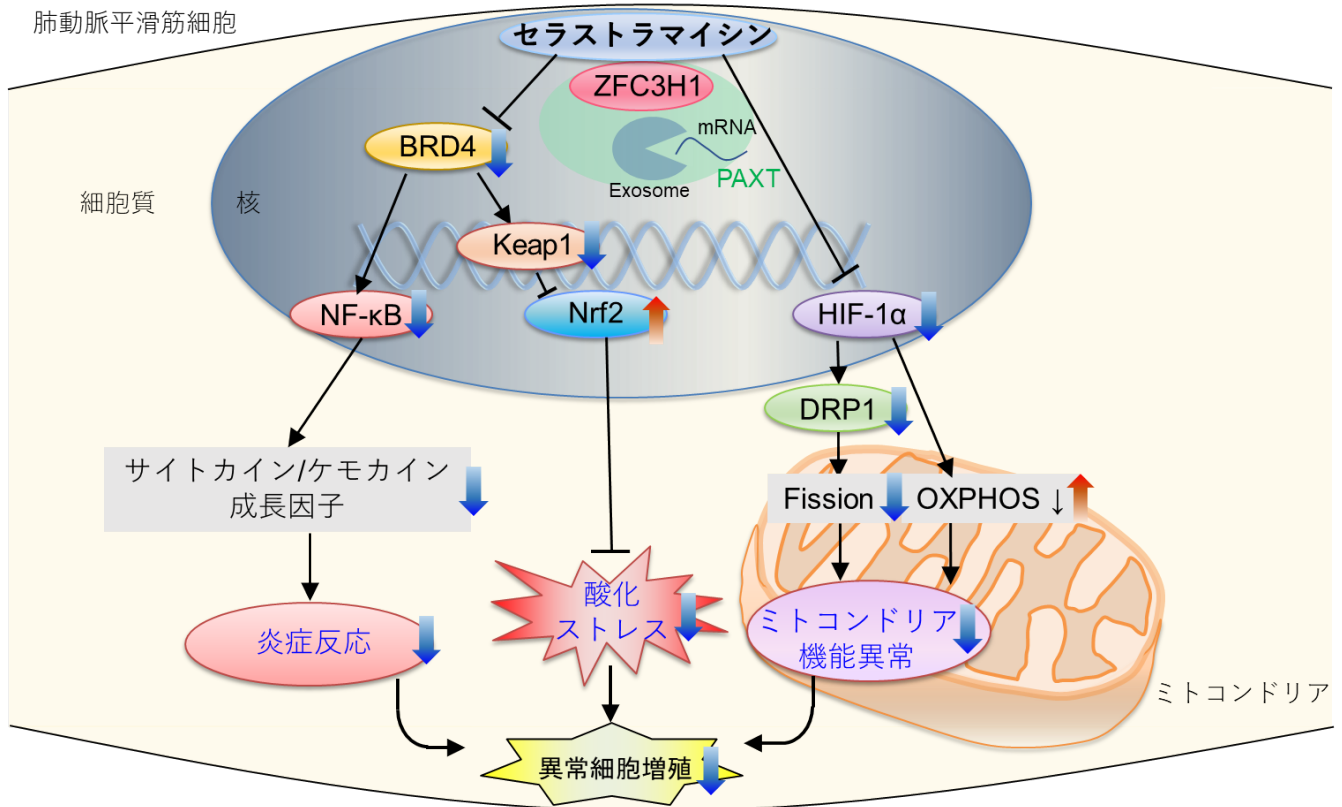


図3. セラストラマイシンの分子メカニズム

セラストラマイシンは、ZFC3H1 というタンパク質に接着することにより、Keap1 を含む多くのタンパク質の発現を変化させ、抗炎症作用、酸化ストレス抑制作用、ミトコンドリア機能の改善を示すことが明らかになりました。

肺細動脈の組織染色像

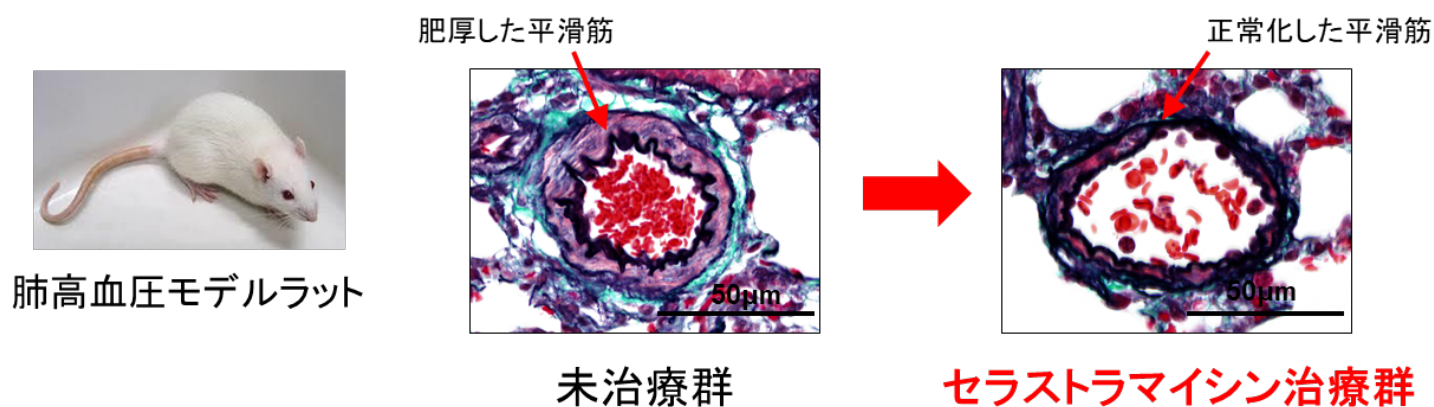


図4. セラストラマイシンは肺高血圧モデル動物の肺動脈リモデリング（異常な肥厚）を抑制する。セラストラマイシンにより肺高血圧モデル動物を治療したところ、肺高血圧症の著しい治療効果が示されました。

【論文題目】

(英語)

Title: Identification of Celastramycin as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension -High-throughput Screening of 5,562 Compounds-

Authors: Ryo Kurosawa, Kimio Satoh, Nobuhiro Kikuchi, Haruhisa Kikuchi, Daisuke Saigusa, Md. E. A. Mamun, M. A. H. Siddique, Junichi Omura, Taijyu Satoh, Shinichiro Sunamura, Masamichi Nogi, Kazuhiko Numano, Satoshi Miyata, Akira Uruno, Kuniyuki Kano, Yotaro Matsumoto, Takayuki Doi, Junken Aoki, Yoshiteru Oshima, Masayuki Yamamoto, Hiroaki Shimokawa.

(日本語)

論文タイトル：アカデミア創薬スクリーニングによる全く新しい肺動脈性肺高血圧症治療薬セラストラマイシンの発見

著者名：黒澤亮、佐藤公雄、菊地順裕、菊地晴久、三枝大輔、モハメド E. A. マムン、M. A. H. シディック、大村淳一、佐藤大樹、砂村慎一郎、野木正道、沼野和彦、宮田敏、宇留野晃、可野邦行、松本洋太郎、土井隆行、青木淳賢、大島吉輝、山本雅之、下川宏明

掲載誌名：*Circulation Research*. 2019 (in press).

DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315229.

URL: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.119.315229>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp