

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09158

研究課題名(和文) RAGE シグナル抑制による肺高血圧症治療法の新規開発

研究課題名(英文) Development of new treatments with suppression of RAGE signal for pulmonary hypertension

研究代表者

中村 一文 (NAKAMURA, Kazufumi)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：10335630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：1. 乳酸・グリコール酸共重合体(co-poly-lactic/glycolic acid: PLGA)という生体内で加水分解され水と二酸化炭素になる物質をナノ粒子化し、イマチニブならびにベラプロストを封入した薬剤封入ナノ粒子を作成した。肺高血圧症モデルラットに気管内投与すると右室収縮期圧や右室肥大の抑制をみとめ肺高血圧の改善がみられた。

2. 肺動脈性肺高血圧症(PAH)の肺動脈平滑筋細胞の増殖は亢進しており、TIR/BB-loop類似構造体(mimetic), AS-1にてRAGEシグナルを抑制してみると、過剰な増殖が抑制された。

研究成果の概要(英文)：1. After a single administration, imatinib or beraprost-nanoparticles significantly decreased right ventricular pressure and right ventricular hypertrophy in rat models of pulmonary arterial hypertension (PAH).

2. Pulmonary artery smooth muscle cells of PAH (PAH-PASMCs) were hyperplastic. AS-1, an inhibitor of TIR domain-mediated RAGE signaling, significantly inhibited overgrowth in PAH-PASMCs.

研究分野：循環器内科学・分子細胞生物学・肺高血圧症

キーワード：肺高血圧症 ナノメディシン 終末糖化産物受容体 肺動脈平滑筋細胞 drug delivery system 細胞増殖 右室収縮期圧 右室肥大

1. 研究開始当初の背景

肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)の予後改善・治療の普及のためには、効果的かつ簡便・安全な新規治療法の開発が望まれている。肺動脈の細胞の過剰増殖・アポトーシス抵抗性・異常遊走・炎症による血管リモデリングを制御する治療法が必要である。終末糖化産物受容体(RAGE)は糖尿病性血管障害の発症・進展に関与するが、近年 PAH 患者の肺動脈平滑筋細胞においても RAGE の発現が亢進していることが判明した。Toll/IL-1 receptor (TIR) adaptor protein: TIRAP が RAGE シグナルを伝達していく。

2. 研究の目的

TIRAP 類似構造体(mimetic), AS-1 封入ナノ粒子を用いて、TIRAP 機能抑制を介した RAGE シグナル抑制による肺高血圧症治療法の新規開発を目的として検討を行う。

下記 2 項目に分けて進める。

- 1) 肺高血圧モデルラットにおける RAGE シグナル抑制効果の検討。
- 2) PAH 患者肺動脈の細胞における RAGE シグナル抑制による過剰増殖・アポトーシス抵抗性・異常遊走・炎症に対する効果の検討。

3. 研究の方法

- 1) 肺高血圧モデルラットにおける RAGE シグナル抑制効果の検討: モノクロタリン誘発性ならびに sugen-hypoxia 誘発性肺高血圧症モデルラットにおいて AS-1 封入ナノ粒子を気管内に投与しその治療効果を検討する。モノクロタリン誘発性ラットにおいては肺動脈中膜の平滑筋細胞の検討を sugen-hypoxia 誘発性ラットにおいて内膜肥厚・叢状病変について内皮細胞などを詳細に検討する。
- 2) PAH 患者肺動脈の細胞における RAGE シグナル抑制による過剰増殖・アポトーシス抵抗性・異常遊走・炎症に対する効果の検討: 移植時の摘出肺から分離培養した肺動脈平滑筋細胞・内皮細胞において AS-1 による TIRAP 機能抑制が、増殖抑制効果・アポトーシス誘導効果・遊走抑制効果・RAGE, NFκB, COX2, MCP-1 など炎症カスケードに対する抑制効果をもつか検討する。

4. 研究成果

【肺高血圧モデルラットにおけるナノメディスンの開発】

薬剤封入ナノ粒子 Drug Delivery System (DDS)を用いた基礎研究をおこなった。乳酸・グリコール酸共重合体 (co-poly-lactic/glycolic acid: PLGA) という生体内で加水分解され水と二酸化炭素になる物質をナノ粒子化し、イマチニブならびにベラプロストを封入した薬剤封入ナノ粒

子を、モノクロタリン誘発性ならびに sugen-hypoxia 誘発性肺高血圧症モデルラットにおいて、気管内投与する治療法の開発に成功した。これらのナノメディスンは右室収縮期圧を低下させ、右室肥大を抑制した (Akagi et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2016, Nakamura et al. J Clin Med. 2017, 中村一文 最新医学 2017)。これらのナノ粒子は肺動脈性肺高血圧症(PAH)の肺動脈平滑筋細胞の増殖を抑制する。現在終末糖化産物受容体(RAGE)-aptamer 封入ナノ粒子にて検討中である。

【PAH 患者の肺動脈平滑筋細胞における RAGE シグナル抑制による過剰増殖に対する効果の検討】

特発性 PAH と遺伝性 PAH 由来の培養肺動脈平滑筋細胞において検討したところ、RAGE ならびに RAGE のリガンドである S100A8/9 蛋白の発現が無刺激下に増強しており、さらに血小板由来増殖因子(PDGF)刺激にて RAGE の発現は増加した。PAH 肺動脈平滑筋細胞の増殖は無刺激・PDGF 刺激のいずれの状態においても PAH のない対照(control)の肺動脈平滑筋細胞より亢進しており、TIR/BB-loop 類似構造体(mimetic), AS-1 にて TIRAP 機能を抑制してみると、無刺激ならびに PDGF 刺激のいずれの増殖反応も抑制した。すなわち PAH 患者の肺動脈平滑筋細胞において、一部は RAGE の発現増強を介して、過剰な細胞増殖がひきおこされており、TIRAP 機能抑制を介して RAGE シグナルを抑制することが治療につながる可能性が示された (American Heart Association 2016 発表) (現在論文 revision 準備中)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 11 件)

1. Sarashina T, Nakamura K, Akagi S, Oto T, Oe H, Ejiri K, Nakagawa K, Nishii N, Matsubara H, Kobayashi M, Morimatsu H, Miyoshi S, Ito H. Reverse right ventricular remodeling after lung transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension under combination therapy of targeted medical drugs. Circ J. 2017;81(3):383-390. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0838 査読有
2. Nakamura K, Matsubara H, Akagi S, Sarashina T, Ejiri K, Kawakita N,

- Yoshida M, Miyoshi T, Watanabe A, Nishii N, Ito H. Nanoparticle-mediated drug delivery system for pulmonary arterial hypertension. *J Clin Med*. 2017;6(5):E48. doi: 10.3390/jcm6050048 査読有
3. Nakamura K, Sarashina T, Ejiri K, Akagi S. Effects of reduction of pressure overload on right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome. *J Cardiol*. 2017;69(5):739-740. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.02.002 査読有
 4. Akagi S, Oto T, Kobayashi M, Miyoshi K, Sugimoto S, Yamane M, Nakamura K, Sarashina T, Miyoshi S, Ito H. High frequency of acute adverse cardiovascular events after lung transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension receiving preoperative long-term intravenous prostacyclin. *Int Heart J*. 2017;58(4):557-561. doi: 10.1536/ihj.16-389 査読有
 5. Akagi S, Nakamura K, Yokoyama U, Kasahara S, Sarashina T, Ejiri K, Ito H. Enhanced eP4 expression in a pulmonary artery aneurysm with dissection in a patient with pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):e005839. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005839 査読有
 6. Akagi S, Nakamura K, Sarashina T, Ejiri K, Kasahara S, Ito H. Progression of pulmonary artery dilatation in patients with pulmonary hypertension coexisting with a pulmonary artery aneurysm. *J Cardiol*. 2018;71(5):517-522. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.11.005 査読有
 7. Akagi S, Nakamura K, Matsubara H, Kondo M, Miura D, Matoba T, Egashira K, Ito H. Intratracheal administration of prostacyclin analogue-incorporated nanoparticles ameliorates the development of monocrotaline and sugen-hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;67(4):290-298. doi: 10.1097/FJC.0000000000000352 査読有
 8. Nakamura K. Treatment for pulmonary hypertension due to left heart diseases. *Hypertens Res*. 2016;39(1):6-7. doi: 10.1038/hr.2015.116 査読有
 9. Akagi S, Nakamura K, Miura D, Saito Y, Matsubara H, Ogawa A, Matoba T, Egashira K, Ito H. Delivery of imatinib-incorporated nanoparticles into lungs suppresses the development of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*. 2015;56(3):354-359. doi: 10.1536/ihj.14-338 査読有
 10. 中村一文、江尻健太郎、赤木達：肺動脈性肺高血圧症基礎研究の進歩 特集：肺高血圧症—診断と治療の新展開— 最新医学 2017;72(8):49-53. 査読無
 11. 中村一文、赤木達：肺高血圧症の基礎研究から臨床研究への橋渡し—特集 肺高血圧症の病態と治療 2016 Up to Date 呼吸と循環 2016;64(6):582-587 査読無
- 〔学会発表〕(計9件)
1. 中村一文：肺循環の生理と肺高血圧の病態生理からみたその治療 第4回肺高血圧東海カンファレンス, 2017/9/9, 名古屋マリオットアソシアホテル(愛知県

- 名古屋市) 特別講演
2. 中村一文: 肺循環の生理と肺高血圧の病態生理からみたその治療 -薬物治療から肺移植まで- 第6回肺循環フロンティア TOKYO~目で診る肺循環, 2017/11/18, ハイアットリージェンシー東京 (東京都新宿区) 特別講演
 3. Nakamura K: Crucial Role of RAGE in Inappropriate Increase of Smooth Muscle Cells from Patients with Pulmonary Arterial Hypertension American Heart Association Scientific Sessions 2016, 2016/11/14, New Orleans Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans, USA)
 4. Nakamura K: Crucial Role of Receptor for Advanced Glycation End Products in Inappropriate Increase of Smooth Muscle Cells from Patients with PAH. 第80回日本循環器学会学術集会, 2016/3/18, 仙台国際センター (宮城県仙台市)
 5. Nakamura K: Characteristics of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells of Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Symposium 07. NO and Pulmonary Circulation. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 2016/5/21, Sendai International Center, Sendai (宮城県仙台市) 国際学会 招待講演
 6. Nakamura K: TIR/BB-loop mimetic AS-1 Inhibits Proliferation of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells from Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Featured Research Session. 第79回日本循環器学会学術集

- 会, 2015/4/24, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
7. 中村一文: 肺高血圧症の治療: リバース・リモデリングを目指して. 第57回循環器診療セミナー, 2015/06/18, ノボテル甲子園 (兵庫県西宮市) 特別講演
 8. Nakamura K: Inhibitory effects of TIR/BB-loop mimetic AS-1 on proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with pulmonary arterial hypertension. European Society of Cardiology congress 2015, 2015/9/1, Excel London Exhibition and Convention Centre (London, UK)
 9. 中村一文: 肺動脈性肺高血圧症における RAGE シグナルの亢進 シンポジウム 5 「我が国における肺高血圧症発症と増悪の基礎研究最前線」 第4回日本肺循環学会 第3回日本肺高血圧学会合同学術集会, 2015/10/4, ステーションコンファレンス東京 (東京都千代田区)

〔図書〕(計3件)

- 1 中村一文 「肺高血圧症の病態生理」 新肺高血圧症診療マニュアル 根治を目指す最新の治療指針 編集:伊藤浩・松原広己、p21-28 (2017年) 南江堂
- 2 中村一文 リバースリモデリング-3 肺性心 診断モダリティとしての心筋病理心筋生検研究会編集 南江堂 p141 (2017年)
- 3 中村一文 編集 Management of Heart Failure 右心不全を識り 評価して治療に活かす 文光堂 2016年

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:

番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://okayama-u-cvm.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

中村 一文 (NAKAMURA, Kazufumi)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：10335630

(2)研究分担者

赤木 達 (AKAGI, Satoshi)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：60601127

阪口 政清 (SAKAGUCHI, Masakiyo)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：70379840

伊藤 浩 (ITO, Hiroshi)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：90446047