

令和 4 年 4 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09774

研究課題名（和文）レニン・アンジオテンシン系を標的とした妊娠高血圧腎症に対する新規薬剤の開発

研究課題名（英文）Development of novel drug against preeclampsia targeting renin-angiotensin system

研究代表者

入山 高行（IRIYAMA, TAKAYUKI）

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10570442

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠高血圧腎症（preeclampsia：PE）に対する新規治療法の開発は我々周産期医療従事者にとって喫緊の課題である。PEの病態形成においてレニン-アンジオテンシン系（RAS）は中心的な役割を果たす。しかしながら、RASを標的とした薬は胎児毒性により妊娠中の使用ができない。本研究では、既存のRAS系を標的とした薬剤をリード化合物とし、その構造変換により、胎児への安全域を10倍程度に確保した新規化合物を創出することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、胎児毒性の排除を目指して薬剤の合成展開を試みる、新しいアプローチの創薬研究である。本研究の成果は、胎児毒性のため使用が制限されるCOX阻害剤への応用による早産治療や、悪性腫瘍合併妊婦に対する抗がん剤治療への応用など、妊娠中の様々な疾患治療にも適用が広がる可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）：The renin-angiotensin system (RAS) plays a central role in the pathogenesis of preeclampsia. However, drugs targeting the RAS cannot be used during pregnancy due to fetal toxicity. In this study, we utilized an existing drug targeting the RAS system as a lead compound and transformed its structure to create a new compound with a 10-fold increase in safety margin for the fetus.

研究分野：周産期医学

キーワード：妊娠高血圧腎症

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧腎症(Preeclampsia:PE)は、妊娠中に新たに発症した高血圧を主徴とする全身性疾患であり、全妊婦の3~5%に発症し、母児の周産期罹病・死亡の主因となっている。PEに対する病態に即した有効な治療法は存在せず、重症化したPE症例においては、超早産期であっても分娩の終了をもって症状の改善を期待するしかない。PEに対する新規治療法の開発は我々周産期医療従事者にとっては喫緊の課題である。PEの病態形成においてレニン-アンジオテンシン系(RAS)は中心的な役割を果たす。しかしながら、RASを標的とした薬は胎児毒性により妊娠中の使用ができない。

2. 研究の目的

既存のRAS系を標的とした薬剤を出発点とし、その構造変換により、胎児への毒性懸念のない製剤を創製し、PEに対する新規治療剤としての開発を目指すことが本研究の目的である。

3. 研究の方法

RASを標的とする既存の薬剤をリード化合物として、様々な修飾を加えた多くの化合物を合成展開した。合成された化合物について、RAS系への作用についての*in vitro*での検討、妊娠マウスを用いた胎仔への毒性の検討、薬物動態の検討、PEモデルマウスを用いたPEに対する治療効果の検討、と検討を進めた。

4. 研究成果

リード化合物に比較して、妊娠マウスにおける安全域を10倍ほど確保した新規化合物を取得することができた。実臨床への応用に向けては、安全域をさらに大きく有する(可能なら100倍程度)化合物を得ることが理想である。今後さらに化合物の合成展開は継続し、よりRAS系への作用が強く、胎児毒性が低く、PEに対する治療効果の高い薬剤を得ることが将来の課題である。本研究は、胎児毒性の排除を目指して薬剤の合成展開を試みる、新しいアプローチの創薬研究である。本研究の成果は、胎児毒性のため使用が制限されるCOX阻害剤への応用による早産治療

や、悪性腫瘍合併妊婦に対する抗がん剤治療への応用など、妊娠中の様々な疾患治療にも適用が
広がる可能性を秘めていると言ってよい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------