

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18687

研究課題名（和文）ニコチンアミド（水溶性ビタミン）を用いた妊娠高血圧腎症に対する新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a new treatment for Preeclampsia using nicotinamide (a water-soluble vitamin)

研究代表者

只川 真理 (Tadakawa, Mari)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：10836547

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ニコチンアミドのPE患者での安全性・有効性を臨床試験にて評価し、母体血液・尿の高精度メタボローム解析にて薬効機序を解析することを目的としている。本臨床試験におけるエンドポイントは、妊娠期間延長・母児の予後改善であるが、有効性の評価項目としては、蛋白尿の減少・胎児発育の増加・母児合併症の減少が考えられる。本探索試験の結果により、今後の第I-III相試験のための主要評価項目、副次的評価項目を確定することを目指した。本研究は、東北大学臨床研究推進センターとの協力を基盤として、患者を1名登録したが、新型コロナウイルス感染症の蔓延により、当初の研究目的に到達することができなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠高血圧腎症は、全妊娠の2-8%に合併する原因不明の疾患であり、低出生体重児、脳性麻痺、子宮内胎児死亡など母児の重篤な合併症の主要因として重要である。

本研究では、ニコチンアミドのPE患者での安全性・有効性を探索的臨床試験にて評価し、母体血液・尿の高精度メタボローム解析にて薬効機序を解析することを目的とした。投与予定患者数は6名であったが、新型コロナウイルス感染症まん延により、1名の登録にとどまった。今後、エンドポイントを妊娠期間延長・母児の予後改善とし、有効性の評価項目として、蛋白尿の減少・胎児発育の増加・母児合併症の減少とする第I-III相試験をデザインする必要がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to evaluate the safety and efficacy of nicotinamide in patients with PE in a clinical trial and to analyze the drug's mechanism of action by high-precision metabolomic analysis of maternal blood and urine. The endpoints of this clinical trial are prolonged gestation period and improved prognosis for mother and child. The efficacy endpoints include decreased proteinuria, increased fetal growth, and decreased maternal and infant complications. The results of this exploratory study were used to determine the primary and secondary endpoints for future Phase I-III studies.

Although one patient was enrolled in this study based on collaboration with the Tohoku University Center for the Promotion of Clinical Research, the initial study objective could not be reached due to the spread of novel coronavirus infection.

研究分野：周産期医学

キーワード：妊娠高血圧腎症 妊娠高血圧症候群 ニコチンアミド

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧腎症 (Pre-eclampsia: PE) は、全妊娠の 2~8% に合併する原因不明の疾患であり、低出生体重児、脳性麻痺、子宮内胎児死亡など母児の重篤な合併症の主要因として重要である。現段階では、PE 患者の病態を改善する根本的な治療法はない。我々はこれまで、複数の PE 動物実験モデルにおいて、水溶性ビタミン B3 のアミド体であるニコチンアミド (Nicotinamide: Nam) が高血圧・蛋白尿・血管内皮障害 (endotheliosis) 改善、妊娠期間延長、胎児発育不全改善をもたらすことを明らかにしてきた (PNAS 2016)。本研究では、ニコチンアミドの PE 患者での安全性・有効性を臨床試験にて評価し、母体血液・尿の高精度メタボローム解析にて薬効機序を解析することを目的としている。本研究成果によってニコチンアミドが臨床応用され、PE 患者がその恩恵を享受する基盤を築くことができる。

### 2. 研究の目的

PE 患者の病態を改善する根本的な治療法はない。本研究では、ニコチンアミドの PE 患者での安全性・有効性を臨床試験にて評価し、母体血液・尿の高精度メタボローム解析にて薬効機序を解析することを目的としている。本研究成果によってニコチンアミドが臨床応用され、PE 患者がその恩恵を享受する基盤を築くことができる。

本研究は、動物モデルによる新しい研究成果を基盤とした橋渡し研究に位置づけされるもので、PE の病態の根幹である血管内皮障害を改善し、母児の予後を改善する未だかつてない治療薬となり得るか、安全性と妥当性に加え、その薬効機序も併せて解明する。本研究による成果は大規模な臨床試験および臨床応用への大きな一歩となり、全く新しいアプローチから開発された治療法を世界に先駆けて開発することが期待される。

### 3. 研究の方法

本研究では、Nam の探索的臨床試験を行うことによって、PE に対する治療効果・安全性の検証を行う。さらに、我々の開発したメタボローム解析基盤を用い、網羅的相対定量および標的定量解析を通して、Nam 関連代謝物質およびその他の物質動態を解析することで、PE の病態における Nam の効果発現メカニズムを解明する。

< 2019 年度 >

(1) 探索的臨床試験 (東北大学病院臨床研究倫理委員会承認 2014 - 2 - 193 - 1)

対象

20 ~ 45 歳の PE 患者 (日本妊娠高血圧学会診断基準)。

Nam の概要・用量設定

ニコチン酸アミドの安全性に関しては、米国における Nicotinamide Safety Study において、妊婦に対する 500mg 投与は安全性が確認されており、臨床試験の結果から Tolerable Upper intake Level from Supplements (ULS) は 1,500 mg/ヒト/日とされている。PE モデルマウスの実験で用いた Nam 最大投与量 500 mg/kg/day はヒトに換算すると 2,000 mg/50 kg/day であるが、6 分の 1 量 (ヒト 300 mg 相当) においても治療効果が認められる (未投稿データ)。従って、300 ~ 600 mg 以上の Nam で PE 改善効果が認められることが期待される。以上から、投与効果およ

び安全性を十分に考慮し 1 日量 400mg と設定した。

#### 方法

文書による同意を得た後に、投与前の検査を行い、Nam 400 mg/day として 1 回 200 mg を朝食後、夕食後の 2 回、分曉まで経口投与する。投与開始 1 日後、3 日後、7 日後、以後 7 日ごとに主要評価項目の検査を行い、安全性および有効性を確認する。また、投与終了後 4 週後、12 週後に安全性の評価を行う。投与予定患者数は PE30 名、対照 30 名とする。

#### 主要評価項目

外来血圧、家庭血圧、尿中蛋白排泄量、子癇の有無、生化学検査、尿酸、血算・sFlt-1・VEGF・PIGF、心電図、妊娠期間、胎児発育評価、胎児心拍モニタリング、また、母体血・母体尿・臍帯血の NMR、LCMS/MS、GC-MS を用いたメタボロミクスによる Nam およびその代謝関連物質ならびにその他の物質の定量。

< 2020-2021 年度 >

#### (2) 探索的臨床試験の継続

探索的試験を継続し、安全性と有効性・副作用について詳細に検討する。

Phase / 試験計画立案を行う。

薬事申請を見据えた開発戦略の立案、PMDA との相談、臨床試験審査の準備、および連携企業の調査と交渉を進める。

#### (3) メタボローム解析

血漿と尿を解析試料として、我々が新規に開発したメタボローム解析基盤による、代謝物定量を行う。妊娠経過により変動する代謝物、および PE 症例で有意に増加・減少している代謝物、Nam 投与後に変動する代謝物等を同定し、標的定量による検証を進める。特に、マウスで我々が明らかにした解糖系・TCA サイクル・ATP 産生・酸化ストレス等に関連する代謝物について重点的に解析する。

## 4. 研究成果

本研究では、東北大学臨床研究推進センターとの協力体制を基盤として、患者を 1 名登録したが、新型コロナウイルス感染症の蔓延により、当初の研究目的に到達することができず、有効性や安全性を検証する基礎データを獲得することができなかった。今後はエンドポイントを妊娠期間延長・母児の予後改善とし、有効性の評価項目として、蛋白尿の減少・胎児発育の増加・母児合併症の減少とする第 I-III 相試験をデザインする必要がある。

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
研究協力者	菅原 準一  (Sugawara Junichi)  (60280880)	東北大学・医学系研究科・名誉教授    (11301)	

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