

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19469

研究課題名（和文）肺高血圧の全く新しい世界初のバイオ医薬品開発

研究課題名（英文）Development of the novel biopharmacy for pulmonary hypertension

研究代表者

佐藤 公雄（SATO, KIMIO）

東北大学・高度教養教育・学生支援機構・非常勤講師

研究者番号：80436120

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、致死性が高い疾患であり、肺移植が唯一の救命手段であるが、ドナー数の限界や右心不全の進行で多くの患者が命を落とす。多剤併用療法でも助けられない重症患者が多く、根本的治療薬の開発が急務である。これまでの研究により、肺高血圧症患者の肺動脈血管平滑筋で発現が5倍以上増加する遺伝子群を発見し、それらが血管平滑筋増殖や内皮細胞機能障害に関与することを確認。これに基づき、既存薬とは異なる作用機序の治療薬開発が期待される。特に、発見した蛋白Aや蛋白Bの抑制によりPAHが改善されることが示され、新たな治療薬開発を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究による肺動脈性肺高血圧症（PAH）の研究成果は、肺高血圧症の病態解明という点でも大きな意義を持つと考えられる。まず、PAHの病態メカニズムに関与する遺伝子群（蛋白Aや蛋白B）を特定し、これらが肺動脈血管平滑筋増殖や内皮細胞機能障害を引き起こすことを明らかにした。この発見は、PAHの発症と進行の根本原因を解明し、新たな治療ターゲットを提供した。さらに、遺伝子発現変動の網羅的解析を通じて、従来の血管拡張薬とは異なる作用機序を持つ新規治療薬の開発が可能となった。この成果は、PAH治療のパラダイムシフトを促進し、将来的な研究と臨床応用における重要な基盤を築くと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a highly fatal disease where lung transplantation is the only means of saving patients. However, due to the limited number of donors and the progression of right heart failure, many patients succumb to the disease. There are many severe cases where multi-drug therapy is ineffective, highlighting the urgent need for the development of fundamental treatments. Our previous research identified a group of genes with over fivefold increased expression in the pulmonary artery smooth muscle cells of PAH patients, which are involved in smooth muscle proliferation and endothelial cell dysfunction. Based on this, the development of new drugs with mechanisms different from existing therapies is anticipated. Specifically, the inhibition of newly discovered proteins A and B has shown to improve PAH, leading to the advancement of new treatment development.

研究分野：循環器内科学

キーワード：肺高血圧

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 治療薬は、強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有するエンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬及びプロスタサイクリン誘導体の3系統があるが、あくまでも対症療法で、病態の進行に伴って血管が細くなると効果は限定的となる。また、これらは、低分子化合物医薬品のため、血中動態が悪く、重症患者を対象とするエポプロステノールの持続投与が必要で、医薬品の高額化につながり、また、患者の QOL 悪化や医療財政を圧迫する原因となっている。一方、我々の発見した病因たんぱくを標的とする治療薬は、血管内腔の狭小化に重要な働きを示す血管平滑筋細胞増殖を抑制できる可能性が高く、根本治療薬として期待される。

2. 研究の目的

PAH は、依然として内科的根治療法のない致死性疾患である。病態の基盤は肺動脈血管平滑筋細胞の癌類似の増殖性亢進にあるが、その増殖性亢進抑制に着目した根本的治療薬の開発が求められている。実際、依然として多くの重症患者を抱え、肺血管拡張薬の多剤併用療法によっても助けられない症例が多い。これまで我々は、患者由来の肺組織や肺動脈血管平滑筋細胞(PASMC)を用いて網羅的オミックス解析や候補遺伝子・病因蛋白のスクリーニングを行った。最初に発見した Selenoprotein P については血液中で測定可能な分泌蛋白であり、その抑制により PAH は改善した。さらに我々は、肺組織特異的な発現上昇を示す ADAMTS8 を発見し、ADAMTS8 が PASMC 増殖作用及び肺動脈内皮細胞の機能障害を来すことを確認した。従って、これらの病因たんぱくに対するアンタゴニストを作製できれば、これまでとは異なる作用機序による新規 PAH 治療薬を患者に届けることが可能である。本研究では、以上の知見に基づき、世界初の医薬品開発を行う。

3. 研究の方法

PASMC 増殖アッセイの構築

市販の医薬品との比較試験

特許出願用物性評価試験

肺高血圧抑制モデル動物試験

4. 研究成果

PAH は、致死性が高い疾患であり、肺移植が唯一の救命手段であるが、ドナー数の限界や右心不

全の進行で多くの患者が命を落とす。多剤併用療法でも助けられない重症患者が多く、根本的治療薬の開発が急務である。これまでの研究により、肺高血圧症患者の肺動脈血管平滑筋で発現が5倍以上増加する遺伝子群を発見し、それらが血管平滑筋増殖や内皮細胞機能障害に関与することを確認。これに基づき、既存薬とは異なる作用機序の治療薬開発が期待される。特に、発見した病因蛋白の抑制によりPAHが改善されることが示され、新たな治療薬開発を進めた。

患者由来の組織を用いた基礎研究を基盤に、さらに新規治療薬開発に至る臨床応用研究は世界初である。PAH治療薬はほとんどが化学合成により作製される低分子化合物であり、そのため血中動態が悪く、どうしても投与頻度が高くなってしまふ。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Satoh Kimio	4. 巻 85
2. 論文標題 Sirtuin-7 as a Novel Therapeutic Target in Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Remodeling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2241 ~ 2242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Satoh Kimio	4. 巻 78
2. 論文標題 Drug discovery focused on novel pathogenic proteins for pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.01.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kurosawa Ryo, Satoh Kimio, Nakata Takashi, Shindo Tomohiko, Kikuchi Nobuhiro, Satoh Taijyu, Siddique Mohammad A.H., Omura Junichi, Sunamura Shinichiro, Nogi Masamichi, Takeuchi Yutaro, Miyata Satoshi, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 41
2. 論文標題 Identification of Celastrol as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Failure Through Suppression of Bsg (Basigin)/CyPA (Cyclophilin A)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 1205 ~ 1217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.315731	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yaoita Nobuhiro, Satoh Kimio, Satoh Taijyu, Shimizu Toru, Saito Sakae, Sugimura Koichiro, Tatebe Shunsuke, Yamamoto Saori, Aoki Tatsuo, Kikuchi Nobuhiro, Kurosawa Ryo, Miyata Satoshi, Nagasaki Masao, Yasuda Jun, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of the Novel Variants in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e015902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.015902	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐藤公雄 [VI] 合併症とその治療戦略「糖尿病患者の心不全発症予防、糖尿病治療薬の選択は？」	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 314
3. 書名 令和の心不全治療（編集：伊藤 浩）	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計5件

産業財産権の名称 セレノプロテインP活性阻害作用を有する成分を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤	発明者 佐藤公雄	権利者 国立大学法人東北大学
産業財産権の種類、番号 特許、JP6908636	取得年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 生薬成分を含む肺高血圧症の予防又は治療剤	発明者 佐藤公雄	権利者 国立大学法人東北大学
産業財産権の種類、番号 特許、JP6875747	取得年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 PPAR アゴニストを含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤	発明者 佐藤公雄	権利者 国立大学法人東北大学
産業財産権の種類、番号 特許、JP6976577	取得年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 不飽和複素5員環含有化合物を含有する肺高血圧症の予防又は治療剤	発明者 佐藤公雄	権利者 国立大学法人東北大学
産業財産権の種類、番号 特許、JP6960164	取得年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 生薬成分を含む肺高血圧症の予防又は治療剤	発明者 佐藤公雄	権利者 国立大学法人東北大学
産業財産権の種類、番号 特許、US11154561	取得年 2021年	国内・外国の別 外国

〔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
---------	---------