

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06686

研究課題名(和文)医療ビッグデータと新規モデル動物を応用した大動脈解離発症の病態解明と予防法開発

研究課題名(英文)Elucidation of pathophysiology of aortic dissection and development of the preventive strategies by medical big data and novel model mice

研究代表者

石澤 啓介 (ISHIZAWA, Keisuke)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：60398013

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)：大動脈解離は大動脈壁が中膜で二層に剥離し偽腔を形成した病態を示す。突然発症し急速に進展するため、迅速な治療が求められ、ヒトでの臨床研究が困難であることから、全く新規の治療戦略を確立することが難しい。また、解離発症の病態や分子機序の解明などの基礎研究も十分進んでいない。本研究では、医療ビッグデータを用いる新しい研究手法により、既存薬の中から解離発症予防効果が予測される候補薬剤を抽出することに成功した。さらに研究代表者らが確立した新規薬剤誘発性大動脈解離易発症モデルマウスを用い、その有効性を評価した。その結果、新たな予防戦略を提案する基盤となる結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈解離の発症は加齢、高血圧、粥状動脈硬化、結合織疾患の既往等が危険因子と言われており、近年罹患率が増加している。本疾患は突然死の原因にもなっており、急激な転帰をたどることから、発症を予防することが何より重要である。本研究では、医療ビッグデータを用いる新しい研究手法を導入することで、膨大な過去の症例を網羅的に探索し、効率的に予防候補薬剤を抽出した。さらに、新規薬剤誘発性大動脈解離易発症モデルマウスを用いることで、データベースから抽出した予防候補薬に併せ、食品由来成分のなかに解離発症に対する予防効果を示すものがあることを示した。これは、予防医学の観点からも社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：Aortic dissection is a condition in which the aortic wall is separated into two layers by the media to form a false lumen. Since it develops suddenly and progresses rapidly, rapid treatment is required. This feature of aortic dissection complicates clinical studies in humans. Therefore, it is difficult to establish a completely new treatment strategy. In addition, basic research such as elucidation of the pathophysiology and molecular mechanism of aortic dissection has not progressed sufficiently. In this research, we succeeded in extracting candidate drugs that are expected to prevent the onset of aortic dissection from approved drugs by a new research method using medical big data analysis. Furthermore, the efficacy of the candidate drugs was evaluated using a novel pharmacologically induced aortic dissection prone model mouse which we have established recently. As a result, we obtained the results that form the basis for proposing new preventive strategies.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：大動脈解離 大動脈瘤 医療ビッグデータ

1. 研究開始当初の背景

大動脈解離(または解離性大動脈瘤)とは大動脈壁が中膜レベルで二層に剥離し偽腔を形成した病態をいう。内膜が亀裂し中膜へ血液が流入する“エントリー”の発生する場所や解離の広がりによって、破裂、心タンポナーデ、分枝血管の閉塞など種々の重篤な合併症をきたす、非常に致死率の高い疾患である。加齢、高血圧、粥状動脈硬化、結合織疾患の既往等が危険因子となるが、それぞれの病態生理学的意義や薬物治療につながる分子機序の解明には至っていない。大動脈解離の病態生理を理解し、発症予防に繋げることは喫緊の課題である。一方、大動脈解離研究におけるリミテーションとして、以下の問題点が挙げられる。

- (1) 突然発症し、かつ急速に進展してしまうため、迅速な治療が求められる。
- (2) 疫学が十分解明されておらず、一部の遺伝子疾患を除いて発症予測ができない。よって臨床研究の設計・遂行が困難である。
- (3) 適切な動物モデルが確立されていなかった。よって分子機序の解明や薬効評価などの基礎研究が不十分である。

こういった背景から、これまで臨床・基礎両面において大動脈解離研究は遅延を余儀なくされていた。今後、病態解明や予防法開発を推進するためには、上記の問題点を克服し得る新しい研究手法の導入が必要不可欠である。

そこで、本研究では研究代表者らが新たに確立した、薬物誘発性大動脈解離易発症モデルマウス及び、医療ビッグデータである有害事象自発報告データベースを活用して、発症機序解明のための基礎研究及び発症予防に向けたドラッグリポジショニングを目指す。

2. 研究の目的

本研究では、近年進歩が著しいデータマイニング研究に従来の基礎研究を融合させる新しい手法を導入することで、大動脈解離発症の病態生理・分子機序に立脚し、かつ臨床応用が見込める発症予防戦略の開発を目指す。具体的な研究目的は、以下の通りである。

- (1) 大規模医療情報データベース解析により既存の薬剤の中から解離発症予防効果が予測される候補薬剤を抽出する。
- (2) 薬剤誘発性大動脈解離易発症モデルマウスにおける候補薬の薬効評価
- (3) モデルマウスや培養細胞等を用いた予防候補薬の薬理作用及び解離発症の分子メカニズムの解明

3. 研究の方法

大動脈解離発症の予防戦略確立のため、以下の方法により検討を進めた。

- (1) 大規模医療情報データベースである有害事象自発報告データベースを用いて、薬物治療に関連し、大動脈瘤及び解離の発症を高める可能性のある薬剤、または発症率を抑制する可能性のある薬剤を抽出した。
- (2) 上記で抽出された薬剤を、薬剤誘発性大動脈解離易発症モデルマウスに投与し、発症を抑制し得るか否か検討した。
- (3) 上記に並行し、解離発症に重要な役割を果たしていると考えられている内皮機能障害に関連する extracellular signal-regulated protein kinase 5 (ERK5) の関与について明らかにするため、内皮特異的 ERK5 欠損マウスにおける解離発症への影響検討を行なった。
- (4) さらに、内皮保護効果を示している食品由来成分について、ERK5 活性への影響、解離発症に対する効果について、in vivo、in vitro の両面から検討した。

4. 研究成果

(1) 大規模医療情報データベース解析による予防候補薬の抽出
アメリカ食品医薬品局 (FDA) が提供する FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) あるいは日本医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が提供する JADER (Japanese Adverse Drug Event Report database) を用いて、まずは薬物治療に関連し、大動脈瘤及び解離の発症を高める可能性のある薬剤を抽出した。JADER の結果より、44 の薬剤がその被疑薬として抽出された。これらの被疑薬投与症例において、大動脈瘤及び解離の発症リスクを低下させる可能性のある薬剤を解析したところ、数種類の候補薬剤が得られた。その中から、免疫抑制薬の一つに着目し、以下の検討を行なった。

(2) 薬剤誘発性大動脈解離易発症モデルマウスを用いた薬効評価
本研究期間中に、研究代表者らが新たに確立した大動脈解離易発症モデルマウスを用いた薬効評価が、データベース解析の結果と一致することを明らかにしたことから、(1)で着目した免疫

抑制薬を当モデルマウスに投与し、その効果を検討した。本モデルでは一酸化窒素合成阻害剤 (L-NAME) を3週間飲水投与し、内皮機能異常を呈したところに、Angiotensin II (Ang II) による血圧上昇、リジルオキシダーゼ阻害剤である BAPN による中膜脆弱化の負荷を与えることで、負荷開始後1週間のうちに大動脈破裂、解離の発症を認める。免疫抑制剤は L-NAME と同時に投与を開始したところ、Ang II、BAPN 負荷開始後にも血圧の有意な上昇を認めず、解離の発症も抑制された。その作用機序について、血圧非依存的な作用を併せ持つか否かについて、現在検討しているところである。

(3) 一方、解離の発症には血管内皮障害が重要な役割を果たしていると考えられることから、上記に並行し、病態解明に向けた検討を実施した。内皮細胞の正常機能の維持や細胞生存に働くことが知られている ERK5 の関与について明らかにするため、内皮特異的 ERK5 欠損マウスを複製し、内皮障害、血圧調節や解離発症に対する影響について検討を行なった。内皮特異的 ERK5 hetero 欠損マウスと野生型マウスを比較したところ、血圧上昇反応及び窒素化合物産生量に差があることを見出した。引き続き本マウスの表現系解析、解離誘導薬剤に対する反応性について検証を行なっている。

(4) さらに、内皮保護効果を示している食品由来成分について、ERK5 活性への影響、解離発症に対する効果について、*in vivo*、*in vitro* の両面から検討した。その結果、抗酸化活性を有するポリフェノールの一つであるケルセチンが、血管内皮細胞において ERK5 の活性化を惹起し、薬剤誘発性の大動脈瘤モデルマウス、及び大動脈解離易発症モデルマウスにおいてそれぞれ大動脈瘤、解離の発症を抑制し得ることを明らかにした。ケルセチンはマウス大動脈において、血管内皮細胞障害マーカーである vascular cell adhesion molecule-1 の発現を抑制することで、マクロファージの浸潤、エラスチンの変性崩壊、細胞外基質プロテアーゼ活性など一連の炎症性反応を阻害し、瘤及び解離の発症を抑制し得ることを報告した。

以上の通り、医療ビッグデータ解析とモデルマウスを活用し、その病態解明、発症予防のためのドラッグリポジショニングを多角的に実施した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Zamami Yoshito, Niimura Takahiro, Koyama Toshihiro, Shigemi Yuta, Izawa-Ishizawa Yuki, Morita Mizuki, Ohshima Ayako, Harada Keisaku, Imai Toru, Hagiwara Hiromi, Okada Naoto, Goda Mitsuhiro, Takechi Kenshi, Chuma Masayuki, Kondo Yutaka, Tsuchiya Koichiro, Hinotsu Shiro, Kano Mitsunobu R., Ishizawa Keisuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Search for Therapeutic Agents for Cardiac Arrest Using a Drug Discovery Tool and Large-Scale Medical Information Database	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1257 ~ 1257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.01257	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 Tatsuya Tsuda, Masaki Imanishi, Mizuho Oogoshi, Yoshitaka Kihira, Yuya Horinouchi, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa, Yasumasa Ikeda, Ichiro Hashimoto, Toshiaki Tamaki, Yuki Izawa-Ishizawa	4. 巻 142
2. 論文標題 Rho-associated protein kinase and cyclophilin A are involved in inorganic phosphate-induced calcification signaling in vascular smooth muscle cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 109 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.12.005	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 Horinouchi Yuya, Ikeda Yasumasa, Fukushima Keijo, Imanishi Masaki, Hamano Hirofumi, Izawa-Ishizawa Yuki, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Miyamoto Licht, Fujino Hiromichi, Ishizawa Keisuke, Tsuchiya Koichiro, Tamaki Toshiaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Renoprotective effects of a factor Xa inhibitor: fusion of basic research and a database analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10858 ~ 10858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29008-2	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 Imanishi Masaki, Izawa-Ishizawa Yuki, Sakurada Takumi, Kohara Yusuke, Horinouchi Yuya, Sairyo Eriko, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Chuma Masayuki, Fukushima Keijo, Ikeda Yasumasa, Fujino Hiromichi, Yoshizumi Masanori, Tsuchiya Koichiro, Tamaki Toshiaki, Ishizawa Keisuke	4. 巻 102
2. 論文標題 Nitrosonifedipine, a Photodegradation Product of Nifedipine, Suppresses Pharmacologically Induced Aortic Aneurysm Formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmacology	6. 最初と最後の頁 287 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000492577	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Izawa-Ishizawa Yuki, Imanishi Masaki, Zamami Yoshito, Toya Hiroki, Nagao Tomoko, Morishita Marin, Tsuneyama Koichi, Horinouchi Yuya, Kihira Yoshitaka, Takechi Kenshi, Ikeda Yasumasa, Tsuchiya Koichiro, Yoshizumi Masanori, Tamaki Toshiaki, Ishizawa Keisuke	4. 巻 37
2. 論文標題 Development of a novel aortic dissection mouse model and evaluation of drug efficacy using in-vivo assays and database analyses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 73 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001898	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 Kondo Masateru, Imanishi Masaki, Fukushima Keijo, Ikuto Raiki, Murai Yoichi, Horinouchi Yuya, Izawa-Ishizawa Yuki, Goda Mitsuhiro, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Chuma Masayuki, Ikeda Yasumasa, Fujino Hiromichi, Tsuchiya Koichiro, Ishizawa Keisuke	4. 巻 32
2. 論文標題 Xanthine Oxidase Inhibition by Febuxostat in Macrophages Suppresses Angiotensin II-Induced Aortic Fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 249 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpy157	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 鈴木琴子, 石澤 有紀, 合田 光寛, 近藤 正輝, 今西 正樹, 座間味 義人, 堀ノ内 裕也, 武智 研志, 中馬 真幸, 池田 康将, 石澤 啓介
2. 発表標題 薬剤誘発性急性大動脈疾患に対するケルセチンの効果
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤 正輝, 今西 正樹, 生藤 来希, 村井 陽一, 福島 圭謙, 堀ノ内 裕也, 石澤 有紀, 合田 光寛, 座間味 義人, 武智 研志, 中馬 真幸, 池田 康将, 藤野 裕道, 土屋 浩一郎, 石澤 啓介
2. 発表標題 キサンチンオキシダーゼ阻害剤による新規血管線維化抑制機構の検討
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新村 貴博, 座間味 義人, 石澤 有紀, 合田 光寛, 武智 研志, 中馬 真幸, 福島 圭穰, 堀ノ内 裕也, 池田 康将, 藤野 裕道, 土屋 浩一郎, 石澤 啓介
2. 発表標題 大規模医療情報を用いたニコランジルの心肺停止後予後改善効果の検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019 / 第27回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshito Zamami, Yuki Izawa-Ishizawa, Takahiro Niimura, Mitsuhiro Goda, Naoto Okada, Kenshi Takechi, Masayuki Chuma, Keijo Fukushima, Yuya Horinouchi, Yasumasa Ikeda, Hiromichi Fujino, Koichiro Tsuchiya, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Development of therapeutic agents using drug discovery tools and large-scale medical information
3. 学会等名 FIP2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀ノ内 裕也, 池田 康将, 福島 圭穰, 濱野 裕章, 今西 正樹, 石澤 有紀, 座間味 義人, 武智 研志, 藤野 裕道, 石澤 啓介, 土屋 浩一郎, 玉置 俊晃
2. 発表標題 リアルワールドビッグデータを活用した新規腎保護薬の探索
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今西 正樹, 近藤 正輝, 山川 裕介, 生藤 来希, 村井 陽一, 座間味 義人, 武智 研志, 中馬 真幸, 堀ノ内 裕也, 福島 圭穰, 石澤 有紀, 池田 康将, 藤野 裕道, 土屋 浩一郎, 石澤 啓介
2. 発表標題 線維芽細胞特異的 ERK5欠損は angiotensin II 誘発性心臓線維化を亢進させる
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Niimura, Yoshito Zamami, Yuki Izawa-Ishizawa, Kenshi Takechi, Masaki Imanishi, Yuya Horinouchi, Yasumasa Ikeda, Koichiro Tsuchiya, Toshiaki Tamaki, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Effect of nicorandil on survival of patients with cardiac arrest using large-scale medical claims database
3. 学会等名 WCP2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaki Imanishi, Masateru Kondo, Yoshito Zamami, Kenshi Takechi, Yuya Horinouchi, Yuki Izawa-Ishizawa, Yasumasa Ikeda, Koichiro Tsuchiya, Toshiaki Tamaki, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Febuxostat ameliorates angiotensin II-induced aortic fibrosis via suppressing macrophage-derived TGF- expression
3. 学会等名 WCP2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshito Zamami, Yuki Izawa-Ishizawa, Takahiro Niimura, Kenshi Takechi, Masaki Imanishi, Masayuki Chuma, Yuya Horinouchi, Yasumasa Ikeda, Koichiro Tsuchiya, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Drug repositioning for post cardiopulmonary resuscitation syndrome using large-scale medical claims
3. 学会等名 FIP2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 琴子, 石澤 有紀, 近藤 正輝, 今西 正樹, 座間味 義人, 堀ノ内 裕也, 武智 研志, 合田 光寛, 中馬 真幸, 池田 康将, 石澤 啓介
2. 発表標題 薬物誘発性大動脈瘤または大動脈解離モデルマウスに対するケルセチンの効果
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2018年

〔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
研究分担者	今西 正樹 (IMANISHI Masaki) (00734344)	徳島大学・病院・助教 (16101)	
研究分担者	石澤 有紀 (ISHIZAWA Yuki) (40610192)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授 (16101)	
研究分担者	座間味 義人 (ZAMAMI Yoshito) (70550250)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授 (16101)	
研究分担者	合田 光寛 (GODA Mitsuhiro) (40585965)	徳島大学・病院・特任助教 (16101)	
研究分担者	武智 研志 (TAKECHI Kenshi) (90793240)	徳島大学・病院・特任助教 (16101)	

6. 研究組織（つづき）

	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 分 担 者	中馬 真幸 (CHUMA Masayuki) (20819289)	旭川医科大学・大学病院・講師 (10107)	

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