

令和 5 年 10 月 30 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08551

研究課題名(和文) 脂質酸化をターゲットとしたCOPD創薬基盤研究

研究課題名(英文) COPD drug discovery platform research targeting lipid oxidation.

研究代表者

皆川 俊介 (Minagawa, Shunsuke)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：70468685

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)：COPDの病態形成に関与するフェロトーシスの抑制剤はまだ開発されていない。我々は、既存薬から22種類の脂質ラジカル阻害化合物をスクリーニングし、それらがフェロトーシス抑制に効果があるかを調査した。結果、化合物AとBが顕著なフェロトーシス抑制効果を示した。また、これら2つの化合物は脂質酸化の阻害にも効果的であった。これらの結果から、化合物AとBはフェロトーシス抑制効果を通じてCOPDの新規治療薬としての可能性を持つことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでCOPD病態において酸化ストレスが関与していることは、多くのコンセンサスが得られていたものの、ADLを改善させ、閉塞性障害の経年低下を抑制するような抗酸化治療は未だない。本研究では、脂質ラジカルをターゲットとしたCOPD創薬を目的としているが、この治療法は脂質酸化、ひいては酸化ストレス反応を極めて低濃度で抑制することができる全く新しい抗酸化治療になる可能性がある。新規脂質ラジカルの測定技術を用いてスクリーニングされた脂質ラジカル抑制剤は、我々が世界で初めてCOPD治療応用について検討することになる。また薬剤を吸入治療へとさらに改良することで、より低濃度で効率的な治療になると考えている。

研究成果の概要(英文)：Ferroptosis, driven by lipid oxidation, is involved in COPD, but no efficient inhibitors exist. Lipid radicals, precursors of these molecules, are elusive due to their scarcity and reactivity. A new fluorescent probe, NBD-Pen, has been developed for lipid radicals. Collaborating with Kyushu University, we used this probe to screen 22 existing drugs for lipid radical inhibition. We previously showed that cigarette smoke extract (CSE) induces ferroptosis in airway cells.

Using the CCK-8 assay, we assessed cell death, using known anti-ferroptotic agents Ferrostatin-1 (Fer-1) and Deferoximine (DFO) as controls. Exposure to 5% CSE significantly increased cell death, but was inhibited by Fer-1 and DFO.

Two compounds, A and B, showed stronger inhibitory effects than the controls. They also inhibited cell death and lipid oxidation in the LDH cytotoxicity assay. Thus, compounds A and B may be potential new COPD therapeutics due to their anti-ferroptotic effects.

研究分野：肺疾患における細胞老化、細胞死

キーワード：フェロトーシス COPD 脂質酸化

1. 研究開始当初の背景

脂質酸化依存性のフェロトキシスは COPD の病態形成に関与していることを過去に証明した。しかしながらフェロトキシスを効率的に抑制できるヒトへの薬剤は未だ開発されていない。これまでこれら分子の生成基点(最上流)である脂質ラジカル(Lipid radical)は、生体内で極微量であり高反応性のため検出困難であった(図1)。近年この脂質ラジカルに対する特異的な蛍光プローブ(NBD-Pen)が開発された(図1)。

2. 研究の目的

我々は、過去に CSE(cigarette smoke extract)によって気道上皮細胞のフェロトキシスが誘導されることを過去に証明しているが、今回これらの化合物によって脂質酸化や、フェロトキシスが抑制されるかについてを検討目的とした。

3. 研究の方法

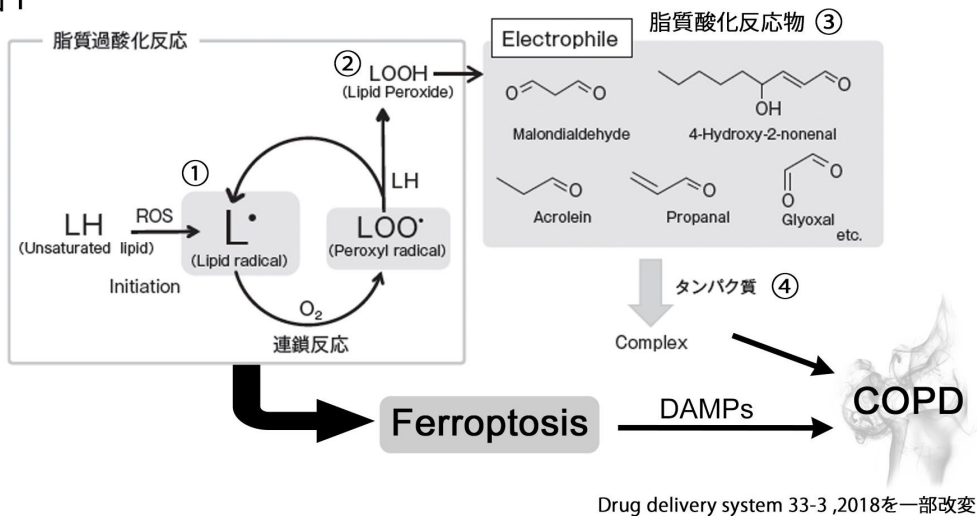
我々は九州大学と共同でこの蛍光プローブを利用して、脂質ラジカルをより効率的に阻害させる化合物を既存薬の中からスクリーニングした。スクリーニングした化合物は 22 種類の既存薬であった。我々は、過去に CSE(cigarette smoke extract)によって気道上皮細胞のフェロトキシスが誘導されることを過去に証明しているが、今回これらの化合物によって脂質酸化や、フェロトキシスが抑制されるかについて検討を行った。

4. 研究成果

細胞死の評価として今回は CCK-8 アッセイによる viability 評価を行った。ポジティブコントロールとして、過去に抗フェロトキシス作用の認められた、Ferrostatin-1 (Fer-1)および Deferoximine(DFO)を用いた。手術肺より分離培養した気道上皮細胞に 5% CSE によって刺激すると著明に細胞死が増加したが、Fer-1 および DFO はこれらを抑制した。また同時に 22 種類の化合物でも抑制効果を比較した。その結果 2 種類の化合物 A,B が、Fer-1 および DFO よりも有意に強い抑制効果を示した(図1)。これら 2 種類の化合物は、LDH アッセイによる細胞障害アッセイにおいても同様に細胞死抑制効果を示しており、脂質酸化の抑制効果も認めた。以上よりこれら 2 種類の化合物は抗フェロトキシス効果を介して COPD の新規治療薬になる可能性が示唆された。

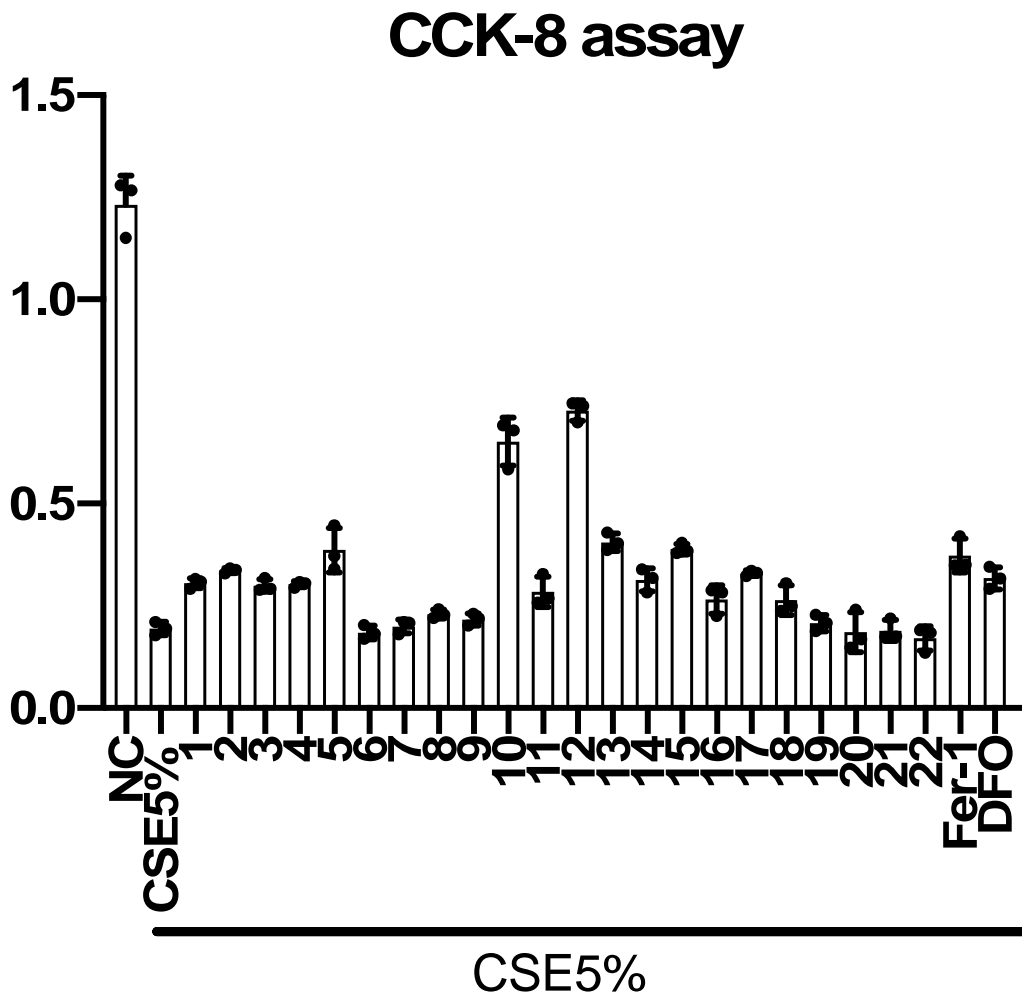
我々は、今後これらの抗フェロトキシス化合物 A,B に関してマウス全喫煙暴露 COPD モデルにおいて治療効果を確認していく予定である。

図 1



Drug delivery system 33-3 ,2018を一部改変

図 2



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
研究分担者	荒屋 潤 (JUN ARAYA) (90468679)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (32651)	

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