

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462488

研究課題名(和文) 既存薬ライブラリーの網羅的解析による、妊娠高血圧症候群に対する新規治療薬の探索

研究課題名(英文) Drug Repositioning for Preeclampsia Therapeutics by In Vitro Screening.

## 研究代表者

金川 武司 (Kanagawa, Takeshi)

大阪大学・医学系研究科・招へい准教授

研究者番号：40346218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠高血圧症候群(以下PIHと略す)は、全妊娠の3-5%に合併し、母児の予後にとって大きな脅威となっている。PIHの治療に関しては、分娩(妊娠の中断)のみであり、薬物治療は存在しない。今回の検討で、ヒト血管内皮細胞モデル(HUVEC)からPIGFの分泌を促進させる物質として、528種類の既存薬ライブラリーの中から、PDE5阻害薬であるildenafil を同定した。絨毛細胞モデル(BeWo細胞)においてもPIGF産生を増加させることが示唆されたものの、明らかな濃度依存性を示すことはできなかった。ildenafilがPIHの治療薬となり得るかについては、今後更なる検討を要すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Preeclampsia, a pregnancy disorder characterized by hypertension in association with proteinuria, is detected as a complication in 3-5% of all pregnancies and is the leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. Currently, preeclampsia cannot be prevented, and termination of pregnancy remains the only approach to treat preeclampsia. By drug repositioning process through screening a library of approved drugs, we identified sildenafil which induced PIGF production from HUVEC. Although we showed that sildenafil induced PIGF production from BeWo cell, we could not show clear dose-response relation. Further work is needed to determine whether sildenafil can be used for preeclampsia therapeutics before testing it in humans.

研究分野：周産期医学

キーワード：妊娠高血圧症候群 sFlt1 sEng sildenafil 骨髄細胞移植 免疫寛容

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群 (pregnancy induced hypertension 以下 PIH と略す) は、全妊娠の 3-5% に合併する、妊娠に特有な血管内皮障害に伴う全身性の血管機能障害と考えられている。子癇発作、肺水腫、HELLP 症候群、脳出血、常位胎盤早期剥離といった生命にかかわるような母体合併症や、早産、子宮内胎児発育遅延や周産期死亡などの重篤な周産期合併症を来すことが知られており、現在においても母児の予後にとって大きな脅威となっている。

しかし、PIH の治療は分娩のみで、現在も薬物療法は存在しない。そのため、PIH は早産の最も多い原因の一つとなっている。よって、母体健康・胎児健康のためにも、PIH 治療薬の開発は、PIH が増加してきている現状からも、周産期医学において、急務を要するかつ大きな課題である。

近年、この病態の解明に大きく前進となる報告がなされた。発症には子宮らせん動脈への胎盤の栄養膜細胞層の侵入が異常であった結果として起こる (右図) いわゆる poor placentation が関わっていることが提唱された (Science 2005; 308:1592)。その結果、PIH 妊婦は、抗血管新生因子である sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase) や sEng (soluble Endoglin) が上昇し、一方、血管新生因子である PlGF (placental growth factor) は低下していることが発見された (N Engl J Med. 2006; 7;355:992)。また、これらの因子は胎盤から分泌され、sFlt1 や sEng は血管内皮細胞障害を起こすことや、妊娠ラットに sFlt1 や sEng を投与すると PIH 様の症状を引き起こすこと (Nat Med 2006, 12;642) や、PlGF を誘導することにより PIH が改善したこと (Proc Natl Acad Sci USA. 2011, 25;108:1451) が報告された。すなわち、sFlt1 や sEng のコントロール、および PlGF を増加・誘導することが、PIH 治療の鍵となることが示された。

### 2. 研究の目的

日本で認可を受けている 528 種類におよぶ既存薬ライブラリーの提供を受け、これを用いて HUVEC 培養上清において PlGF 分泌を促進する薬剤の網羅的解析を行った。また

### 3. 研究の方法

日本で認可を受けている 528 種類におよぶ既存薬ライブラリーを用いて、薬剤ごとの PlGF 発現を、ELISA 法や RT-PCR 法を用いて評価する。HUVEC より PlGF 分泌を促進する薬剤の網羅的解析を行い、PDE5 阻害薬である vardenafil を同定した。

### 4. 研究成果

HUVEC より PlGF 分泌を促進する薬剤の網羅的解析を行い、PDE5 阻害薬である vardenafil

を同定した。(図 1、2)

次に、ヒト妊娠性絨毛癌細胞株 (以下 BeWo 細胞) においても PlGF 産生を増加させることが示唆されたものの、明らかな濃度依存性を示すことはできなかった。

図 1

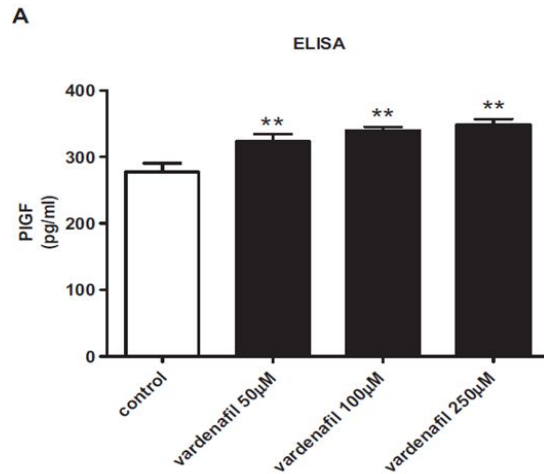
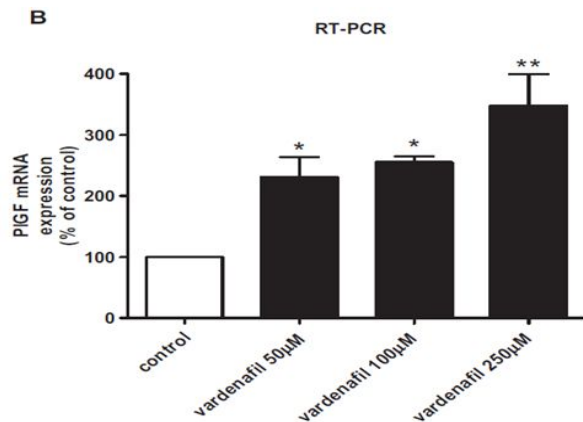


図 2



PDE5 阻害薬は勃起不全や肺高血圧症に広く用いられているが、その血管機能改善作用は各種血管機能検査法でも示されている。PDE5 阻害薬が、PIH の病態である、「母体の抗血管新生状態による血管内皮障害」および「全身性の血管機能障害」を同時に改善する治療薬として有望であると考えられる。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

Sasano T, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kimura T. Neglected shoulder presentation with foetal death managed by internal podalic version with nitroglycerine and sevoflurane. J Obstet Gynaecol. 2017. 37(1):111-112.

doi: 10.1080/01443615.2016.1239068.

Umeda S, Usui N, Kanagawa T, Yamamichi T, Nara K, Ueno T, Owari M, Uehara S, Oue T, Kimura T, Okuyama H. Prenatal and Postnatal Clinical Course of an Urachus Identified as an Allantoic Cyst in the Umbilical Cord. *Eur J Pediatr Surg.* 2016. 26(2).200-2. doi: 10.1055/s-0035-1549263.

Yamamoto R, Ishii K, Mabuchi A, Oota S, Haino K, Hayashi S, Kanagawa T, Mitsuda N. Prior uterine bleeding is associated with low visibility due to discolored amniotic fluid on fetoscopic laser photocoagulation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016. 42(12).1652-1656. doi: 10.1111/jog.13133.

Kanagawa T, Yoshimatsu J, Mitsuda N; Obstetrics and Gynecology Mutual Corporative System (OGCS).. Need for annual survey of severe maternal morbidity: The Osaka action agenda. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016. 42(7).906. doi: 10.1111/jog.12997.

Fujita S, Kashiwagi H, Tomimatsu T, Ito S, Mimura K, Kanagawa T, Endo M, Miyoshi T, Okamura Y, Tani Y, Tomiyama Y, Kimura T. Expression levels of ABCG2 on cord red blood cells and study of fetal anemia associated with anti-Jr(a). *Transfusion.* 2016. 56(5).1171-81. doi: 10.1111/trf.13515.

Nishikawa A, Matsuzaki S, Mimura K, Kanagawa T, Kimura T. Short interpregnancy interval after B-Lynch uterine compression suture: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016.43(3).434-6.

Matsuzaki S, Yoshino K, Mimura K, Kanagawa T, Kimura T. Cesarean delivery via a transverse uterine fundal incision for the successful management of a low-lying placenta and aplastic anemia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016.43(2):262-4.

Yotsumoto J, Sekizawa A, Suzumori N, Yamada T, Samura O, Nishiyama M, Miura K, Sawai H, Murotsuki J, Kitagawa M, Kamei Y, Masuzaki H, Hirahara F, Endo T, Fukushima A, Namba A, Osada H, Kasai Y, Watanabe A, Katagiri Y, Takeshita N, Ogawa M, Okai T, Izumi S, Hamanoue

H, Inuzuka M, Haino K, Hamajima N, Nishizawa H, Okamoto Y, Nakamura H, Kanagawa T, Yoshimatsu J, Tairaku S, Naruse K, Masuyama H, Hyodo M, Kaji T, Maeda K, Matsubara K, Ogawa M, Yoshizato T, Ohba T, Kawano Y, Sago H; Japan NIPT Consortium.. A survey on awareness of genetic counseling for non-invasive prenatal testing: the first year experience in Japan. *J Hum Genet.* 2016. 61(12).995-1001. doi: 10.1038/jhg.2016.96.

Kakigano A, Tomimatsu T, Mimura K, Kanayama T, Fujita S, Minato K, Kumasawa K, Taniguchi Y, Kanagawa T, Endo M, Ishihara T, Namba T, Mizushima T, Kimura T. Drug Repositioning for Preeclampsia Therapeutics by In Vitro Screening: Phosphodiesterase-5 Inhibitor Vardenafil Restores Endothelial Dysfunction via Induction of Placental Growth Factor. *Reprod Sci.* 2015. 22(10):1272-80.

Tomimatsu T, Sugihara M, Nakamura T, Kashihara N, Shimoya K. Massive cystic degeneration of a uterine leiomyoma in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2015.79(3).168-71. doi: 10.1159/000369996.

Nakae R, Matsuzaki S, Egawa-Takata T, Mimura K, Kanagawa T, Kimura T. Pregnancy management for a patient with graft occlusion after right iliac artery bypass surgery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015.41(6).979-84. doi: 10.1111/jog.12636.

Nishikawa A, Mimura K, Kanagawa T, Maeda T, Tomimatsu T, Kimura T. Thrombocytopenia associated with Mycoplasma pneumonia during pregnancy: case presentation and approach for differential diagnosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015. 41(8).1273-7. doi: 10.1111/jog.12713.

Tanaka Y, Mimura K, Kanagawa T, Kajimoto E, Takahashi K, Kakigano A, Fujita S, Kinugasa-Taniguchi Y, Endo M, Kimura T. Three-dimensional sonography in the differential diagnosis of interstitial, angular, and intrauterine pregnancies in a septate uterus. *J Ultrasound Med.* 2014.

33(11).2031-5.  
doi: 10.7863/ultra.33.11.2031.

〔学会発表〕(計 8件)

Tawara S, Tatsumi T, Hikita H, Kimura H, Suemura S, Takigawa A, Kegawa T, Suda T, Nishio A, Kodama T, Shigekawa M, Sakamori R, Kanagawa T, Takahashi T, Suemizu H and Takehara T.  
Development of human antigen presenting cells in human IL3/GM-CSF-transgenic NOG mice liver. The Liver Meeting2016@AASLD  
2016年11月11日～15日.  
ボストン(アメリカ)

金川武司、笹原 淳、石井桂介、金井麻子、稲富絢子、馬淵亜希、太田志代、川口晴菜、光田信明.  
重症胎児発育不全における各血管の血流評価. 2016年4月13～16日.  
第69回日本産科婦人科学会総会・学術講演会. 広島グリーンアリーナ(広島)

金川武司、笹原 淳、石井桂介、金井麻子、稲富絢子、馬淵亜希、太田志代、川口晴菜、光田信明  
Factors that contribute to patterns of Doppler deterioration in severely growth-restricted fetuses.  
2016年5月27～29日  
第89回日本超音波医学会学術集会  
国立京都国際会館(京都)

平田瑛子、和田聡子、金川武司、光田信明.  
当院における若年妊婦の妊娠分娩経過と社会的背景.  
2016年10月14日～15日.  
第57回日本母性衛生学会. 品川プリンスホテル(東京)

金川武司. 胎盤機能の評価 -臍帯動脈・胎児血流からのアプローチ.  
2015年10月29～30日. 第38回日本母体胎児医学会学術集会. 別府国際コンベンションセンター(大分)

金川武司. 胎盤の超音波診断.  
2015年9月4日～5日. Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging 2015. 淡路夢舞台国際会議場(兵庫)

金川武司. 肺リンパ管拡張症を伴った総肺静脈還流異常. 2015年6月7日  
第9回大阪胎児心臓病研究会.  
大阪大学中之島センター(大阪)

Mimura K. Possible therapeutics for preeclampsia: Drug repositioning by

In Vitro screening via induction of placental growth factor. 2015年9月24日～26日 ISSHP European Congress. Budapest(Hungary)

〔図書〕(計 4件)

金川武司 他、メディカ出版、臨床助産テキスト第2巻 分娩、2016、208

金川武司 他、金芳堂、ガイドラインに基づく胎児心エコーテキスト スクリーニング編、2016、120

金川武司 他、東京医学社、[周産期診療べからず集] [母体・胎児編] 妊娠中・後期[合併症妊娠] 妊娠検診時の尿蛋白・尿糖の異常を軽んずべからず、2015、920

全国周産期医療(MFICU)連絡協議会、メディカ出版、MFICU マニュアル、2015、752

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金川 武司 (KANAGAWA, Takeshi)  
大阪大学大学院・医学系研究科・  
招へい准教授  
研究者番号: 40346218

(2) 研究分担者

味村 和哉 (MIMURA, Kazuya)  
大阪大学大学院・医学系研究科・助教  
研究者番号: 50437422

富松 拓治 (TOMIMATSU, Takuji)  
大阪大学大学院・医学系研究科・講師  
研究者番号: 30346209