

2019年10月15日

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人 東北大学加齢医学研究所
国立大学法人 東北大学病院

肺動脈性肺高血圧症の新規治療標的と治療薬候補を発見 - ドラッグリポジショニング：既存の感染症治療薬に意外な作用 -

【発表のポイント】

- 指定難病である肺動脈性肺高血圧症がどのように発症するかは未だ完全には解明されておらず、根本的治療薬の開発が待たれている。
- 肺動脈性肺高血圧症において、タンパク質 ADAMTS8 の著しい増加が肺高血圧・右心不全を促進することを明らかにした。
- 既存の感染症治療薬の一つであるメベンダゾールが ADAMTS8 の増加を抑え、肺動脈性肺高血圧症モデル動物において治療効果を示したことから、ADAMTS8 をターゲットとした全く新しい治療法を開発できると期待される。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明（しもかわ ひろあき）教授、佐藤 公雄（さとう きみお）准教授、大村淳一（おおむら じゅんいち）医師の研究グループは、東北大学加齢医学研究所の呼吸器外科学分野と共同で、指定難病である肺動脈性肺高血圧症の新規病因候補遺伝子・タンパク質の網羅的スクリーニングを行った結果、これまで肺動脈性肺高血圧症との関連が全く示唆されていなかった新規病因タンパク質 ADAMTS8 を発見しました。遺伝子改変動物およびヒト臨床検体を用いて解析した結果、ADAMTS8 の増加が肺動脈性肺高血圧症の特徴である肺動脈を取り囲む細胞（肺動脈血管平滑筋）の異常な増殖と右心不全を促進することを明らかにしました。さらに重要なことに、既存の感染症治療薬の一つであるメベンダゾールが ADAMTS8 を抑え、肺動脈性肺高血圧症動物モデルにおいて顕著な治療効果を示すという意外な知見を世界で初めて明らかにしました。寄生虫の治療において一般的に投与されているメベンダゾールが肺高血圧症の治療にも有用であると期待されます。本研究成果は、9月26日（米国東部時間、日本時間9月27日）に米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である *Circulation Research* 誌（電子版）に掲載されました。

【研究内容】

肺動脈性肺高血圧症は国の指定難病で、本邦における患者数は年々増加しつつあります。肺動脈性肺高血圧症では、心臓から肺に血液を送るための血管（肺動脈）を取り囲む細胞の層（血管平滑筋層）が厚くなることで肺動脈の内側が異常に狭くなり、血液の流れが悪くなり血圧が上昇します。さらに、狭くなった肺動脈に血液を流すために心臓（右心室）に負荷がかかり、その結果、右心室の機能が低下し右心不全が引き起こされます。しかし、この疾患がどのような仕組みで起こるのかは解明されていませんでした。発症後の平均生存期間は成人で未治療の場合約3年で、薬剤による根治治療は難しく、最終的には肺移植が必要となる疾患です。

下川教授の研究グループは、東北大学病院循環器内科が蓄積してきた多くの臨床検体を用いて、これまで肺動脈性肺高血圧症との関連が全く示唆されていなかったタンパク質 ADAMTS8 が、肺動脈性肺高血圧症の新規病因因子であることを発見しました。肺動脈性肺高血圧症動物モデルや多くの臨床検体を用いた解析の結果、ADAMTS8 が肺血管内腔の狭小化と右心不全を促進することを初めて明らかにしました（図1）。さらに本研究では、肺動脈性肺高血圧症患者由来の細胞を用いて創薬スクリーニングを行い、既存の感染症治療薬の一つであるメベンダゾールが肺動脈性肺高血圧症の有効な治療薬候補となることを明らかにしました。メベンダゾールを肺動脈性肺高血圧症モデル動物に投与すると ADAMTS8 の増加が抑えられ、肺高血圧が顕著に改善されました。本研究の成果から、ADAMTS8 を標的とするメベンダゾールに代表される肺高血圧治療の新しい薬物治療の開発が期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業、および日本学術振興会科学研究費助成金の支援を受けて行われました。

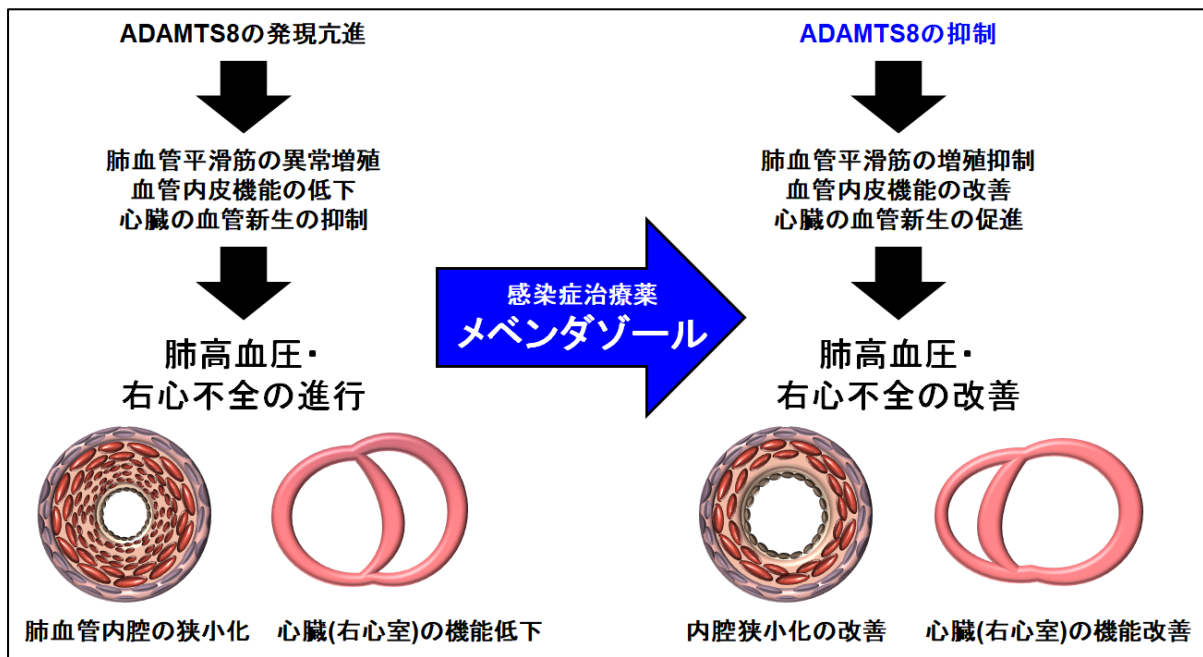


図1. ADAMTS8による肺高血圧症・右心不全の促進機構

【論文題目】

(英語)

Title: ADAMTS8 Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Failure -A Possible Novel Therapeutic Target-

Authors: Junichi Omura, Kimio Satoh, Nobuhiro Kikuchi, Taijyu Satoh, Ryo Kurosawa, Masamichi Nogi, Tomohiro Ohtsuki, Md Elias Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique1, Nobuhiro Yaoita, Shinichiro Sunamura, Satoshi Miyata, Yasushi Hoshikawa, Yoshinori Okada, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

新規病因蛋白 ADAMTS8 による肺高血圧および右心不全の促進機構

著者名: 大村淳一、佐藤公雄、菊地順裕、佐藤大樹、黒澤亮、野木正道、大槻知広、モハメド E. A. マムン、M.A.H. シディック、矢尾板 信裕、砂村慎一郎、宮田敏、星川康、岡田克典、下川宏明

掲載誌名: *Circulation Research*. 2019 (in press)

DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315398

URL: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.119.315398>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号: 022-717-7152

Eメール: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp