

肺高血圧症に対する新規分子標的治療法の開発

特定難病研究 治療開発チーム

●プロジェクトメンバー (グループリーダー)

○農学部 共同獣医学科
教授 日笠喜朗

(共同研究者)

○Segar Vet Hospital KL Malaysia
獣医学博士 Leong Zi Ping

○有田総合動物病院
獣医学博士 有田申二

○佐橋動物病院
獣医師 佐橋 悠

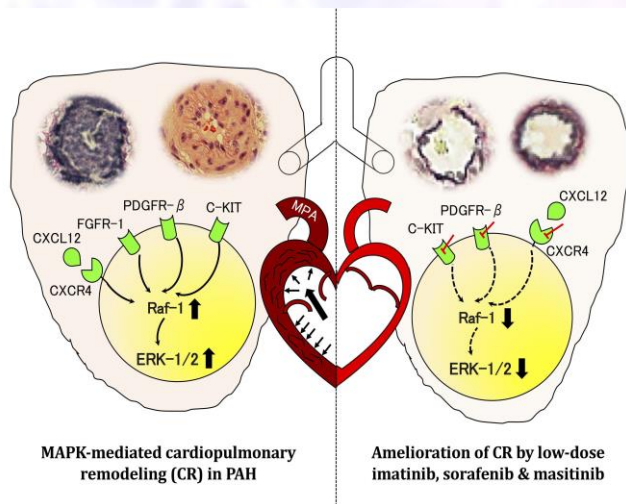
○農学部 共同獣医学科
教授 山野好章



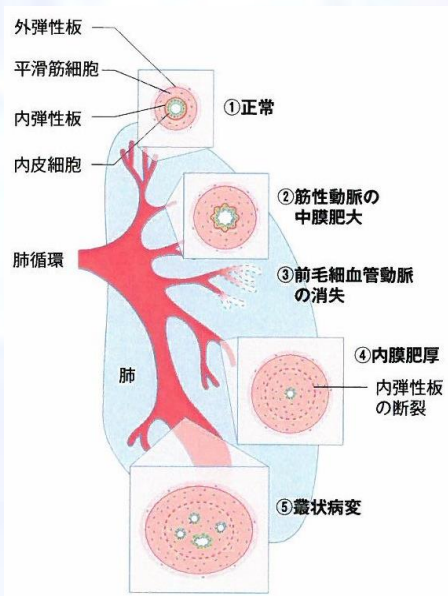
研究概要

肺高血圧症の新規治療法の開発

- 肺動脈性肺高血圧症(PAH)は肺血管リモデリングと血管収縮により肺動脈圧が著しく上昇する致死的な病態です。
- 難病の肺高血圧症の治療に関して、肺高血圧症の本質的原因である肺血管リモデリングへの様々なシグナリング異常に着目しました。
- 分子標的薬の抑制機構を利用した独創性のある新しい治療法の研究開発です。
- 細胞～実験動物～動物医学～ヒト医学への貢献を目指します。



肺血管リモデリング



肺血管内腔
狭小化

肺血管抵抗
の増大

肺高血圧症

右心不全

致死死的

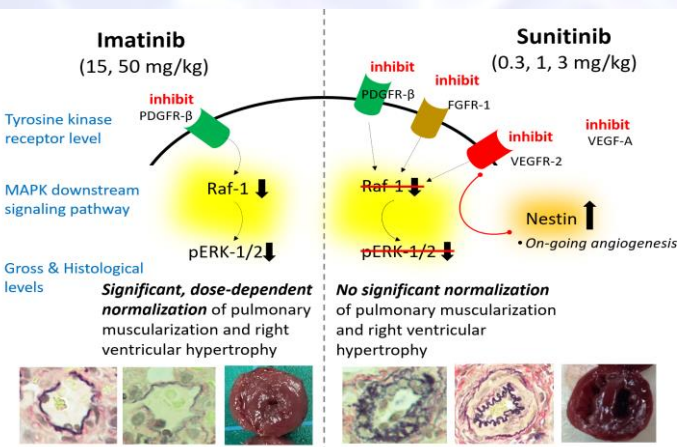
本研究により、5種類のチロシンキナーゼ阻害薬の心臓と肺血管リモデリング抑制、肺高血圧抑制作用及びその関連因子への作用が解明され、肺高血圧症治療におけるチロシンキナーゼ阻害薬の有効性が明らかとなりました。

肺高血圧症の本質的原因となる肺血管リモデリングと右心肥大は分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ経路(MAPK)の活性化によることを解明しました。

分子標的薬のイマチニブとスニチニブ、ソラフェニブとトセラニブ、マシチニブに関し、イマチニブ、ソラフェニブ、マシチニブ治療はチロシンキナーゼ受容体とC-X-Cケモカイン受容体4の阻害を介したMAPK経路の抑制により、肺血管リモデリング、右心室肥大および肺高血圧を改善することを解明しました。

このイマチニブ、ソラフェニブ、マシチニブの効果は抗がん剤用量より低用量で作用が発現するため、医療への応用が示唆されました。犬における肺高血圧症に対するイマチニブの改善効果を明らかにしました。

【1】PAHモデルラットにおけるチロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブとスニチニブの効果

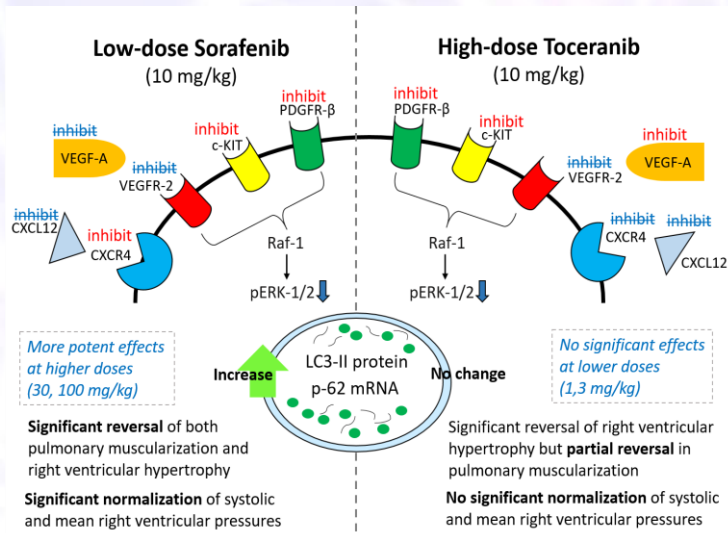


- 血小板由来増殖因子(PDGF)、線維芽細胞増殖因子(FGF)、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)受容体(R)を含む様々なシグナル伝達の異常が関与します。
- イマチニブはスニチニブより右室肥大、脳性ナトリウム利尿ペプチド遺伝子発現、肺細動脈筋性化の抑制が強い。
- 肺PDGFR-β、FGFR-1、VEGFR-2遺伝子発現とVEGF-A蛋白発現の抑制はスニチニブがイマチニブより強いが、イマチニブはRaf-1遺伝子発現とリン酸化ERK-1/2蛋白発現を抑制する一方、スニチニブはそれらを抑制しない。
- スニチニブがイマチニブより右室肥大と肺血管リモデリングの抑制が弱い理由は、強いVEGF経路阻害によるNestin遺伝子発現を伴う新生血管増生が関与します。

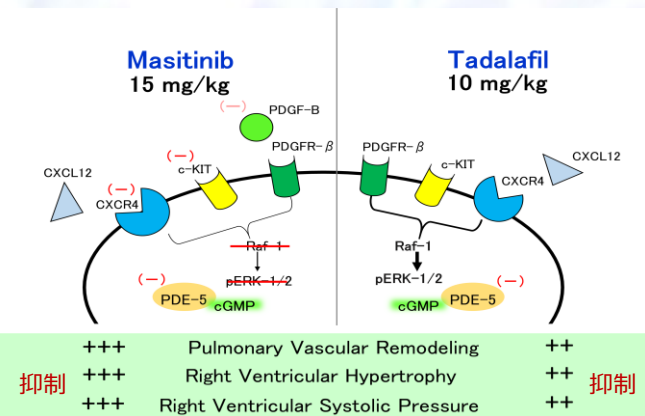
【2】ソラフェニブとトセラニブの効果

- ソラフェニブはトセラニブより右室肥大と肺血管リモデリングの強い抑制効果を示し、低用量ソラフェニブはPAH治療に有効である。
- ソラフェニブのPAH改善効果にはMAPK経路阻害に伴うCXCR4阻害とオートファジー促進が関与する。

米国ペンシルバニア州バイオニュースサービス合同会社発信の肺高血圧ニュース(2018年8月9日)で書評に取り上げられ、「ラット肺動脈性高血圧症モデルで抗がん剤のソラフェニブによる治療は肺高血圧症と心肺リモデリングを逆転させる新しい研究展開である」との高い評価を受けました。



【3】チロシンキナーゼ阻害薬のマシチニブとPDE5阻害薬のタダラフィルの効果



- マシチニブはMAPK経路関連因子、CXCL12/CXCR4発現の阻害による肺血管リモデリング抑制とPDE5阻害による血管平滑筋弛緩の両方の作用により右心負荷を軽減する。
- タダラフィルは主にNO経路のPDE5阻害による血管弛緩作用により右心負荷を軽減する。
- 低用量マシチニブはPAH治療に有効であり、タダラフィルに劣らない効果が期待できる。

本研究で得られた新知見は、獣医学および医学双方の肺高血圧症における新奇分子標的治療法の開発に有用であり、肺高血圧症の新しい分子病態メカニズムの解明にも貢献するものです。

今後の研究展開：細胞～実験動物～獣医療の先端的基礎研究および臨床研究を通じて、グローバルに呼吸循環器病学に貢献するとともに、肺高血圧症研究を世界的にリードしていきたい。

- Leong ZP, Okida A, Higuchi M, Yamano Y, Hikasa Y*. Reversal effects of low-dose imatinib compared with sunitinib on monocrotaline-induced pulmonary and right ventricular remodeling in rats. *Vascular Pharmacology* 100; 41-50, 2018. 10.1016/j.vph.2017.10.006
- Leong ZP, Hikasa Y*. Effects of toceranib compared with sorafenib on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension and cardiopulmonary remodeling in rats. *Vascular Pharmacology* 110; 31-41, 2018. 10.1016/j.vph.2018.07.002
- Leong ZP, Hikasa Y*. Effects of masitinib compared with tadalafil for the treatment of monocrotaline induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Vascular Pharmacology* 122-123; 106599, 2019. 10.1016/j.vph.2019.106599

* Corresponding author