



TOHOKU  
UNIVERSITY



平成 28 年 11 月 14 日

東北大学大学院薬学研究科  
東北大学大学院医学系研究科

## 妊娠高血圧腎症の新規治療薬候補を発見 -流産早産の予防・胎児発育促進も可能に-

### 【概要】

東北大学大学院薬学研究科・医学系研究科の高橋信行准教授らの研究グループは東北大学東北メディカル・メガバンク機構・米国ノースカロライナ大学・ハーバード大学・ベイラー医科大学との共同研究により、水溶性ビタミンであるニコチンアミドが、妊娠高血圧腎症、およびそれに伴う流産・早産・胎児発育障害をすべて改善する初の薬であることをマウスモデルを用いて明らかにしました。

妊娠高血圧腎症は妊娠によって血圧の上昇と蛋白尿を認める疾患で、急速に悪化し、放置すると脳出血等による母体死亡や児の死亡をもたらす危険があります。降圧薬には胎児の発育を障害するため、妊婦に禁忌とされているものが多く、妊婦に投与可能な降圧薬は母体の血圧を下げて、妊娠高血圧腎症による母体死を予防することが可能ですが、妊娠高血圧腎症の本態とも言うべき血管内皮障害による血管内腔の狭小化を回復しません。そのため、現在、妊婦に投与可能な降圧薬による母体降圧は胎児への血流を減少させ、胎児の発育・生命に悪影響を及ぼすことが少なくありません。母児救命のために、帝王切開によって胎児を取り出したり、陣痛促進剤によって出産を誘発したりすることによって、妊娠を中止し、分娩を行わなければならない患者が多数存在するのが現状で、未熟児出産の原因となっています。母体高血圧のみならず、妊娠の維持・胎児発育を改善する薬が長年待ち望まれてきました。本研究から、ニコチンアミドはマウス妊娠高血圧腎症において、これらをすべて改善するはじめての薬であることが明らかになりました。ヒト妊娠高血圧腎症患者においても母児の救命・児の発育に福音をもたらすことが期待されます。

本成果は、2016年11月7日(日本時間8日)に米国 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (電子版) に掲載されました。

本研究は文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム、文部科学省科学研究費補助金、米国国立衛生研究所(NIH)、内藤記念科学振興財団の支援を受けて行われました。

### 【研究内容】

妊娠高血圧腎症は出産年齢上昇などの理由により増加の一途をたどっており、本邦でも毎年2万人位の患者がいます。また、妊娠高血圧腎症の既往のある女性は、将来、心血管合併症発症リスクも高いことが知られており、その有効な治療の確立が急務の課題です。

我々および他の研究グループは、強力な血管収縮物質であるエンドテリン<sup>注1</sup>が妊娠高血圧腎症を悪化することを明らかにしましたが、エンドテリンの作用を阻害すると胎児に奇形をもたらすため、治療として成立しませんでした。

今回の研究で、我々は水溶性ビタミンであるニコチンアミドが、エンドテリンによって誘導される血管収縮を抑制すること、および、妊娠高血圧腎症の原因となるストレスを低下させることに着目しました。ニコチンアミドは催奇形性や発癌性がないことが知られており、我々はニコチンアミドが妊娠高血圧腎症に有効であると考えました。

ヒトの妊娠高血圧腎症では sFlt-1 という血管増殖因子阻害蛋白の胎盤での産生増加が原因となっている場合と胎盤の形成不全が原因となっている場合があります。そこで、ヒト妊娠高血圧腎症と酷似した2つの異なるマウスモデルを用いてニコチンアミドの効果を検討しました。一つは、sFlt-1 をウイルスを用いて遺伝子導入し、過剰発現させるモデル、もう一つは、ASB4 という蛋白の欠損により胎盤形成不全おこすが sFlt-1 が上昇しないモデルです。

その結果、どちらのモデルにおいても、ニコチンアミドが、高血圧、蛋白尿、血管内皮障害、およびそれに伴う流産・早産・胎児発育障害を改善することが明らかとなりました。さらに降圧は ADP リボシルシクラーゼの阻害により、また、妊娠継続および胎児発育の促進は細胞内 ATP 産生の回復によることが示唆されました(図1)。

### 【今後の期待】

ニコチンアミドはすでにペラグラなどのビタミン B<sub>3</sub> 欠乏性皮膚疾患・経口摂取が困難な妊婦などに投与されており、アルツハイマー病への応用の臨床治験も進んでいます。有効な薬物療法の確立していない妊娠高血圧腎症への早急な応用が期待されます。

## 【用語説明】

注1. エンドテリン：強力な血管収縮作用を持つ血管内皮細胞由来のペプチド。ADP リボシルシクラーゼという酵素の活性化を介して、血管を収縮させる。

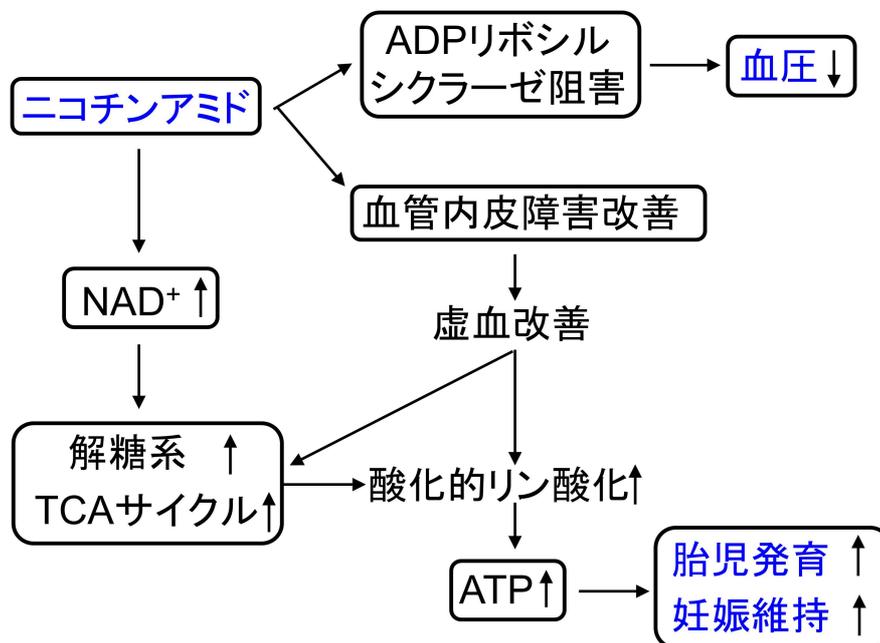


図1. ニコチンアミドによる妊娠高血圧腎症・流産早産・胎児発育障害の改善とその機序

## 【論文題目】

**Nicotinamide benefits both mothers and pups in two contrasting mouse models of pre-eclampsia**

Authors; Feng Li, Tomofumi Fushima, Gen Oyanagi, H. W. Davin Townley-Tilson, Emiko Sato, Hironobu Nakada, Yuji Oe, John R. Hagaman, Jennifer Wilder, Manyu Li, Akiyo Sekimoto, Daisuke Saigusa, Hiroshi Sato, Sadayoshi Ito, J. Charles Jennette, Nobuyo Maeda, S. Ananth Karumanchi, Oliver Smithies & Nobuyuki Takahashi

「ニコチンアミドは2つの異なる機序による妊娠高血圧腎症マウスモデルにおいて母および子の両方に有効である」

著者名; Feng Li, 伏間智史, 大柳元, H. W. Davin Townley-Tilson, 佐藤恵美子, 中田宏伸, 大江佑治, John R. Hagaman, Jennifer Wilder, Manyu Li, 堰本晃代, 三枝大輔, 佐藤博, 伊藤貞嘉, J. Charles Jennette, 前田信代, S. Ananth Karumanchi, Oliver Smithies & 高橋信行

掲載雑誌 「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」

問い合わせ先

東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野

担当 高橋信行

電話 022-795-6807

E-mail ntakaha@m.tohoku.ac.jp