

2019年12月6日

東北大学大学院医学系研究科
東北大学大学院農学研究科
九州大学大学院薬学研究院

ドラッグリポジショニング：既存薬の新たな作用

－ かぜ薬や抗菌薬がフェロトーシスを抑えて腎障害や肝障害を軽減する －

【発表のポイント】

- フェロトーシス^{注1}は脂質の過酸化が誘因となって引き起こされる細胞死^{注2}の一種で、近年、急性臓器障害や神経変性疾患などへの関与が注目されている。
- かぜ薬や抗菌薬など一般的に使用される薬の中からフェロトーシスを抑制する作用を秘めている様々な薬剤を発見した。
- これらの薬は腎臓や肝臓の組織障害を抑える効果を示し、フェロトーシスが関わる種々の病気の治療薬へと応用できると期待される。

【研究概要】

フェロトーシスは細胞死の一種で、脂質の過酸化が誘因となって引き起こされます。フェロトーシスは、急性臓器障害や神経変性疾患など様々な疾患に関わることが知られており、フェロトーシスを抑制する薬剤はこれら疾患の治療薬となることが期待されています。東北大学大学院医学系研究科 腎高血圧内分泌学分野の三島英換(みしま えいかん)院内講師、東北大学大学院医工学研究科の阿部高明(あべ たかあき)教授らは、東北大学大学院農学研究科 仲川清隆(なかがわ きよたか)教授、九州大学大学院薬学研究院 山田健一(やまだ けんいち)教授のグループとともに、かぜ薬の成分でもあるプロメタジンや抗菌薬であるリファンピシンなどの様々な既存薬が、フェロトーシスを抑制する作用を有していることを見つけ、急性腎障害や肝障害のモデルマウスで症状を軽減する効果があることを明らかにしました。本研究は、フェロトーシスが関わる様々な疾患の治療薬の開発や応用へと発展することが期待されます。

本研究成果は、2019年11月26日午後5時(現地時間、日本時間11月27日午前7時)米国腎臓学会誌 *Journal of the American Society of Nephrology* (電子版)に掲載されました。

【研究内容】

近年、フェロトーシスと呼ばれる細胞死が臨床的に注目されています。フェロトーシスは、脂質の過酸化が引き金となって起きる細胞死の一つであり、急性の臓器障害やパーキンソン病といった神経変性疾患などの疾患の原因に関わると考えられていることから、フェロトーシスを抑制する薬の開発が望まれています。過去の研究から、異物・薬物の代謝酵素であるシトクローム P450 ファミリー^{注3}によって代謝される薬剤の一部は、脂質の過酸化を抑制する作用を持つことが知られていました。脂質酸化を抑制する薬剤はフェロトーシスを抑える効果が期待されるため、今回我々は、シトクローム P450 ファミリーの基質となる薬剤の中からフェロトーシスを抑制する作用を持つ薬剤を探索し、その治療効果を急性臓器障害実験で検証しました。

培養細胞を用いた薬剤の探索から、かぜ薬の成分であるプロメタジンや抗菌薬のリファンピシンなどの様々な既存の薬がフェロトーシスを抑制することを明らかにしました(図 1)。また、共同研究者である九州大学の山田教授が開発した脂質ラジカル^{注4}を特異的に検出する試薬 NBD-Pen を利用することで、これらの薬剤は脂質ペルオキシラジカル^{注5}を消去することでフェロトーシスを抑えていることを明らかにしました。さらに、低濃度でもフェロトーシス抑制作用を示すプロメタジンやリファンピシンは、急性腎障害や急性肝障害モデルマウスにおいても、フェロトーシスを抑えることで腎障害や肝障害を軽減していることを明らかにしました(図 2)。

臨床ですでに使用されている既存の承認薬の中からフェロトーシス細胞死を抑制する薬剤を見つけたことで、これらの薬剤が今後ドラッグ・リポジショニング^{注6}としてフェロトーシスに関わる病態の治療薬に応用や発展することが期待されます(図 3)。また本研究で用いた薬剤と評価法は、有効なフェロトーシス抑制薬の探索や評価方法として応用されていくことも期待されます。

本研究の一部は、科学研究費補助金・助成金(課題番号 18K08198、18H02822)、日本医療研究開発機構(AMED)の革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST)「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域(研究開発総括:横山信治)における研究開発課題「酸化脂質をターゲットとした疾患メカニズム解明および創薬基盤研究」(研究開発代表者:山田健一)(課題番号 JP19gm0910013)、応用酵素協会、弘美医学研究助成基金の助成を受けて実施されました。

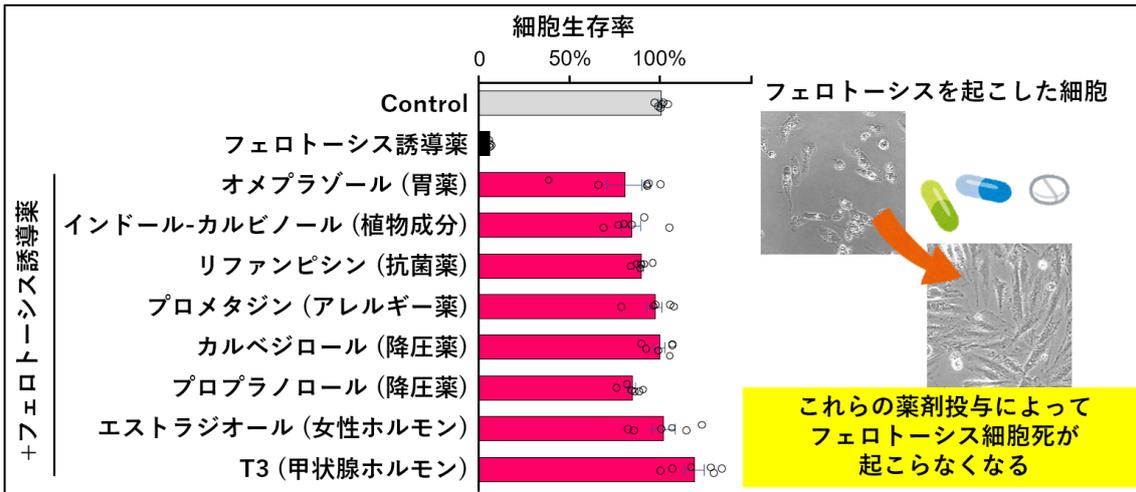


図 1. 薬剤によって誘導されたフェロトーシスは、胃薬や抗菌薬などの様々な既存薬によって抑えられた。

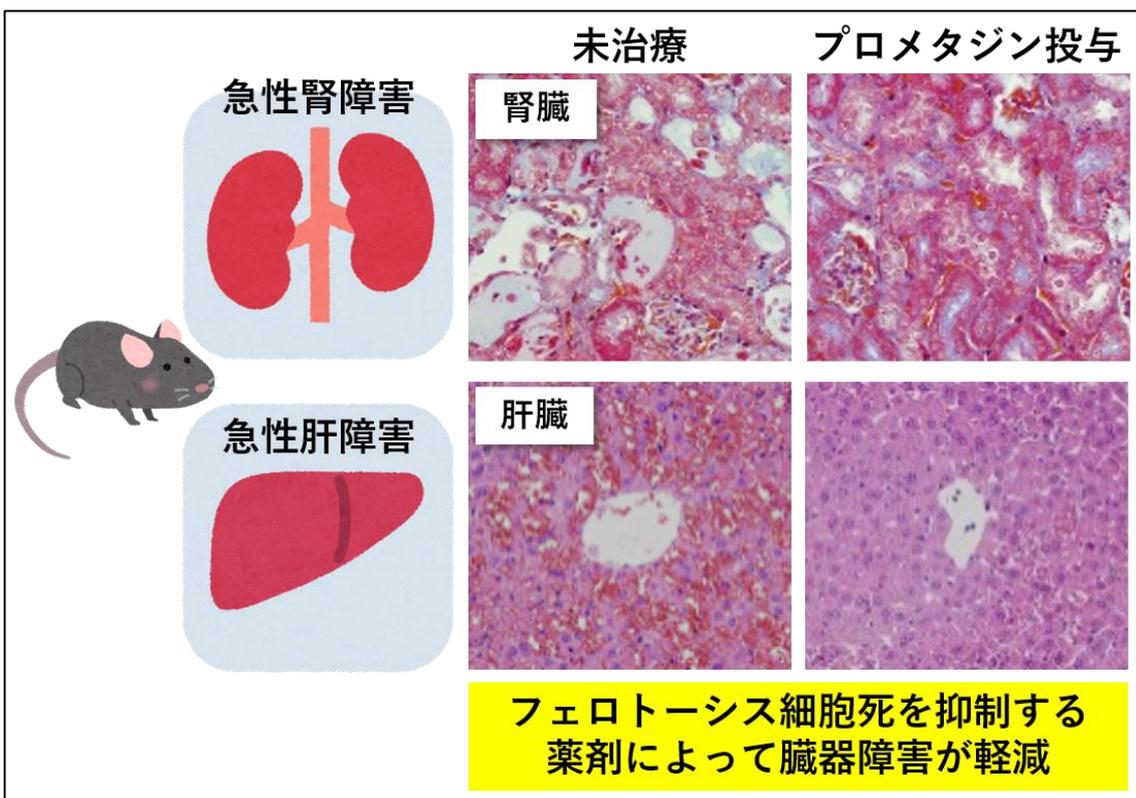


図 2. 急性腎障害や肝障害を誘発したマウスにかぜ薬の成分であるプロメタジンを投与すると臓器の障害が抑えられた。

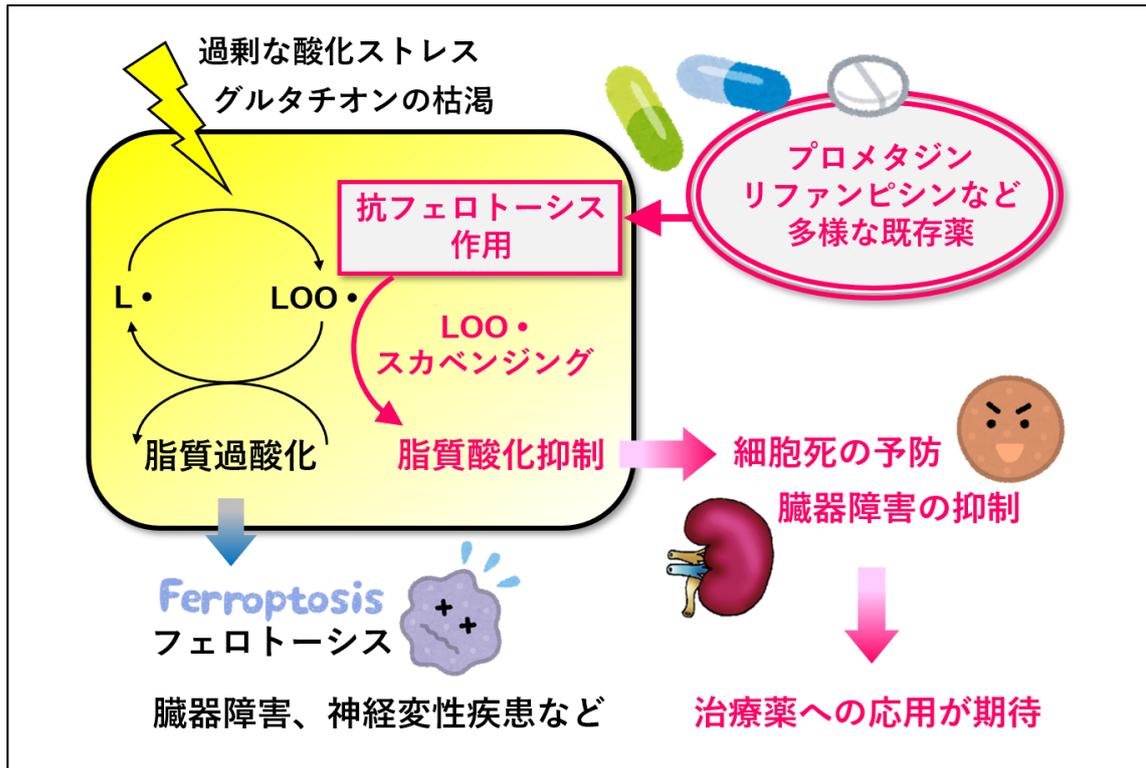


図 3. 既存薬がフェロトーシスを抑える仕組み

LOO・, 脂質ペルオキシラジカル; L・, 脂質ラジカル

【用語説明】

- 注1. **フェロトーシス (Ferroptosis)** : 2012 年に新たに提唱されたアポトーシスとは異なる細胞死の形の一つ。脂質の過酸化と鉄の存在が重要な役割を果たすことが明らかとなっている。
- 注2. **細胞死** : 不要な細胞の計画的 (予定・プログラムされた) な自死。組織の損傷などによる壊死 (ネクローシス) とは異なり、積極的に誘導されたもの。
- 注3. **シトクローム P450 ファミリー** : 生体内で異物や薬物代謝を行う主要な代謝酵素の一群であり、様々な基質を酸化する役割を持つ。シトクローム P450 ファミリーによって代謝される薬剤は、脂溶性かつ小分子である性質を持っているものが多い。
- 注4. **脂質ラジカル** : 脂質が酸化されて生じる反応性に富む物質。
- 注5. **脂質ペルオキシラジカル** : 脂質過酸化の連鎖反応過程において鍵となるラジカルの一種。
- 注6. **ドラッグ・リポジショニング** : 既存のある病気に有効な治療薬から、別の病気に有効な薬効を見つけ出すこと。ドラッグ・リポジショニングに使われる医薬品は、すでにヒトでの安全性や薬物動態の試験が済んでおり、薬剤の製造方法も確立しているため開発期間の短縮や研究開発コストを大幅に低減することができる。

【論文題目】

Title: Drugs Repurposed as Antiferroptosis Agents Suppress Organ Damage, Including AKI, by Functioning as Lipid Peroxyl Radical Scavengers

Authors: Eikan Mishima, Emiko Sato, Junya Ito, Ken-ichi Yamada, Chitose Suzuki, Yoshitsugu Oikawa, Tetsuro Matsuhashi, Koichi Kikuchi, Takafumi Toyohara, Takehiro Suzuki, Sadayoshi Ito, Kiyotaka Nakagawa, and Takaaki Abe

日本語タイトル: 脂質ペルオキシラジカルスカベンジャー能を有する多種の既存薬は抗フェロトーシス薬として急性腎障害を含む臓器障害を抑制する

著者: 三島英換 佐藤恵美子 伊藤隼哉 山田健一 鈴木千登世 及川義嗣 松橋徹郎 菊地晃一 豊原敬文 鈴木健弘 伊藤貞嘉 仲川清隆 阿部高明

掲載誌: Journal of the American Society of Nephrology (JASN)

DOI: 10.1681/ASN.2019060570

<p>【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腎・高血圧・内分泌学分野 院内講師 三島 英換 (みしま えいかん) 東北大学大学院医工学研究科 教授 阿部 高明 (あべ たかあき) 電話番号: 022-717-7163 FAX 番号: 022-717-7168 Eメール: eikan@med.tohoku.ac.jp takaabe@med.tohoku.ac.jp</p> <p>九州大学大学院薬学研究院・生命物理化学分野 教授 山田 健一(やまだ けんいち) 電話番号: 092-642-6624 FAX 番号: 092-642-6626 Eメール: kenyamada@phar.kyushu-u.ac.jp</p>	<p>(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</p> <p>九州大学広報室 電話番号: 092-802-2130 FAX 番号: 092-802-2139 Eメール: koho@jimu.kyushu-u.ac.jp</p> <p>(AMED 事業に関すること) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 基盤研究事業部 研究企画課 〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 電話番号: 03-6870-2224 Eメール: kenkyuk-ask@amed.go.jp</p>
--	--