

2018年5月18日

東北大学大学院医学系研究科

難治性疾患肺動脈性肺高血圧症の新規分子機序を解明

- 新規バイオマーカーと治療薬開発の可能性 -

【研究のポイント】

- 指定難病である肺動脈性肺高血圧症（PAH）^{注1}の発症機序については、未だ完全には解明されておらず、早期発見のためのバイオマーカーや根本的治療薬の開発が待たれている。
- PAHにおいて、タンパク質セレノプロテイン P（SeP）^{注2}の著しい発現亢進を発見し、新規分子機序の解明と新規バイオマーカー開発の可能性を示した。
- 薬物による SeP の抑制は複数の PAH モデル動物に対して治療効果を示し、同疾患に対する新規治療ターゲットとなる可能性を見出した。

【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、菊地順裕（きくち のぶひろ）医員の研究グループは、指定難病である肺動脈性肺高血圧症（PAH）の新規病因候補遺伝子・タンパク質の網羅的探索を行った結果、これまで PAH 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としてセレノプロテイン P（SeP）を発見しました。多くの臨床検体や遺伝子改変動物を用いた解析の結果、SeP が PAH の主な病変部位である肺動脈平滑筋細胞の異常な増殖を促進し、PAH の病態に深くかかわっていることを解明しました。

本研究は、発症機序に未解明な点が多く残されている PAH の分子機序の解明と共に、早期発見のための新規バイオマーカー、そして新規治療ターゲットとしての SeP の役割を解明したものであり、世界初のバイオマーカーとしての実用化、新規治療薬の開発などの臨床応用につながることを期待されます。

本研究成果は、4月10日(米国東部時間、日本時間4月11日)に米国心臓協会 (American Heart Association, AHA) の学会誌である Circulation 誌 (電子版) に掲載されました。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。

【研究内容】

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、微小肺動脈の血管壁を構成する細胞の異常な増殖や、局所での炎症細胞の活性化などが複雑に相互作用することで肺動脈が狭窄・閉塞し、心臓から肺に向かう血圧が高くなってしまいう疾患で、その結果、心臓（右心室と右心房）に過剰な負荷がかかり右心不全をきたす難病です。症状が重篤になるほど生存率が下がり、早期発見が極めて重要となります（図1）。しかし、PAHにはこれといった特徴的な症状がないため循環器専門医でも早期診断を行うことが難しく（図2）、また薬物治療が有効でない場合も多いため、多剤併用療法や、最終的には肺移植が必要となることもあります。とくに、現在PAHの治療に用いられる内服薬は、狭くなった血管を拡張させ、血管抵抗を下げることによって肺動脈の降圧作用を狙うもので、肺血管壁の細胞増殖そのものを抑える根本的な薬剤は未だ実用化されていません。以上から、本疾患の早期診断のための特異的なバイオマーカーや、根本的な治療薬の開発が強く望まれています。

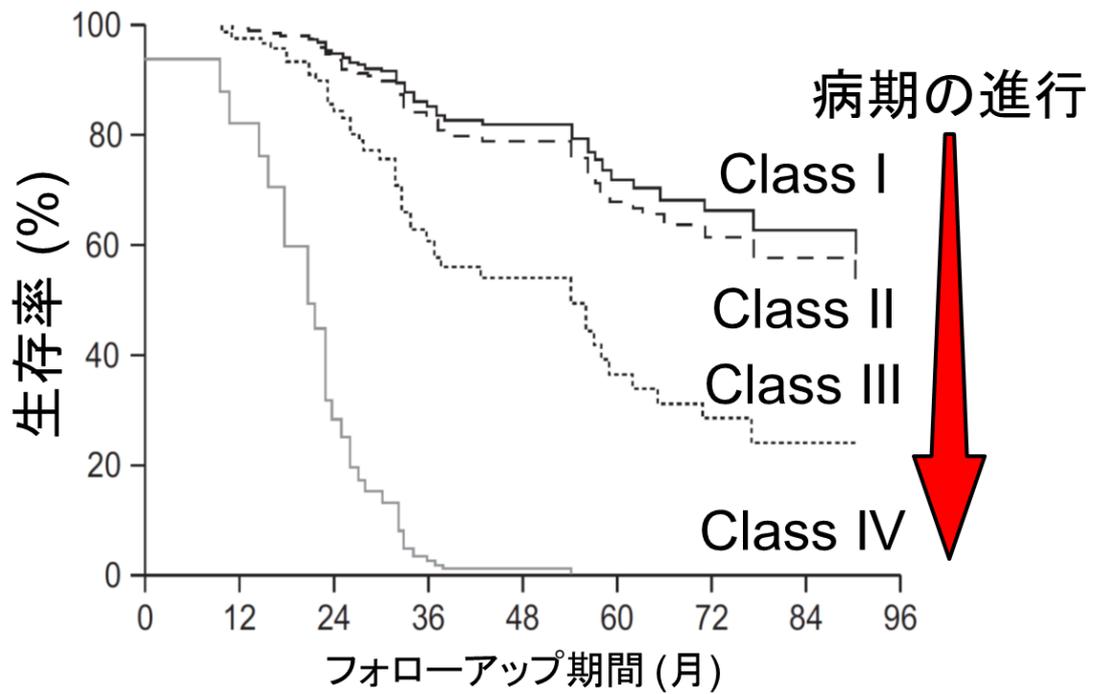
下川教授の研究グループは、東北大学循環器内科がこれまでに蓄積してきた多くの臨床検体を用いて、PAHの病因遺伝子・病因タンパク質の網羅的な探索を行い、新規病因タンパク質としてこれまでPAHとの関連が全く示唆されていなかったセレノプロテインP（SeP）を発見しました。

本研究では、臨床検体を用いた細胞実験や、計5種類に及ぶ遺伝子改変動物を用いた詳細な解析によって、SePがPAHの発症と進行に重要な役割を果たしていることを世界で初めて証明しました（図3）。また、PAH患者では、健常者に比べて血液中のSeP濃度が上昇しており、さらには血中SeP濃度が疾患の重症度や予後と相関することを発見しました（図4）。これらの結果から、SePがPAHに対する世界初の特異的バイオマーカーとなることを見いだしました。最後に、複数のPAHモデル動物に対して薬剤を用いてSePを抑制することにより、PAHの発症予防効果と治療効果が得られることを明らかにし、そのSeP抑制薬の候補物質をも明らかにしました。すでに、PAHに対する特異的バイオマーカーおよび治療ターゲットとしてSePの特許出願を行っています。

本研究の成果から、機序の不明な点が多く残されているPAHの新たな発症機序が明らかになり、SePの新規バイオマーカーとしての可能性と新規治療ターゲットとしての可能性が示されました。今後本研究に基づき、基礎研究から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチを発展させ、非侵襲的診断法への応用や、新規治療薬の開発につながることを期待されます。

【用語解説】

- 注1. 肺動脈性肺高血圧症（PAH, Pulmonary Arterial Hypertension）：心臓から肺に向かう肺動脈の内圧（血圧）が異常に上昇する疾患。肺動脈を構成する細胞の異常増殖により血管抵抗が上昇し、肺動脈圧が上昇する。その原因は未解明な点が多く、難治性呼吸器疾患（指定難病）に認定されている。
- 注2. セレノプロテイン P（SeP）：分子中に微量元素であるセレンを含有するタンパク質。多く（約 65%）は肝臓で産生され、セレンを末梢臓器に運搬することが主要な役割と考えられているが、いまだその機能の全容解明には至っていない。



Vachiéry JL. et al. *Eur Respir Rev.* 19:118,279–287,2010

図 1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の重症度と予後の関係

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は症状に応じて4つの重症度に分類されますが、重症度の進行に応じて (Class I→IV) その予後も著しく不良となり、早期発見が極めて重要な疾患と考えられます。

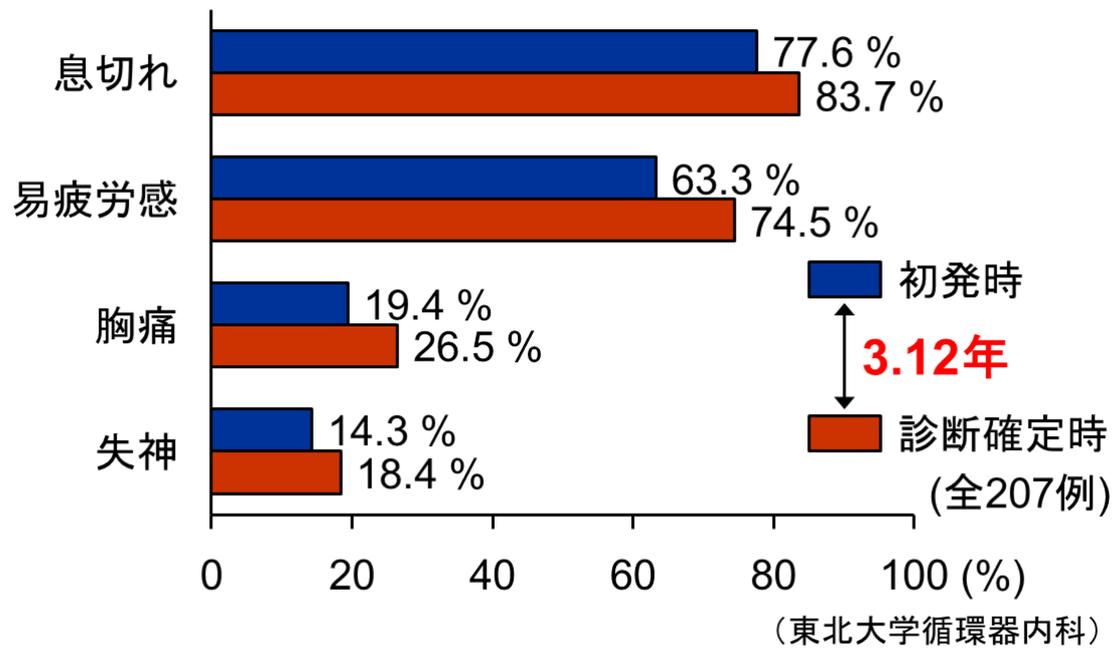


図2. 肺動脈性肺高血圧症（PAH）の非特異的な症状

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、初発時から診断確定に至るまで、非特異的な（ありふれた、他の疾患でも出現しうる）症状を呈し、これがPAHの早期診断を困難なものにしています。

野生型マウス

SeP欠損マウス

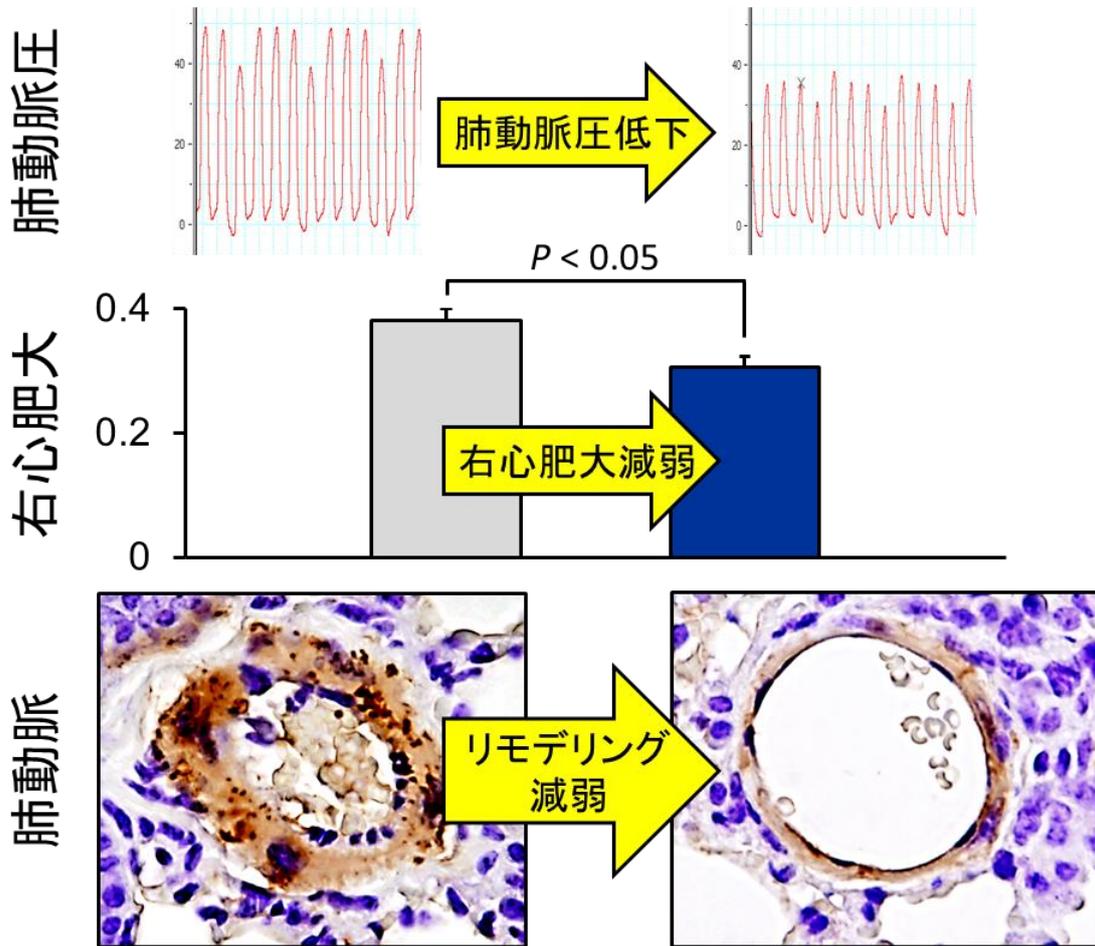


図3. セレノプロテインP 遺伝子欠損マウスは肺高血圧症が減弱

セレノプロテインP 遺伝子を欠損させたマウスと通常のマウスに対して、肺高血圧を発症させるモデルを作成して比較した結果、セレノプロテインP 欠損マウスは肺血圧、右心室心筋の肥大（右心不全の徴候）、肺動脈血管の狭窄（リモデリング）の全てが減弱し、肺高血圧症にならないことを発見しました。

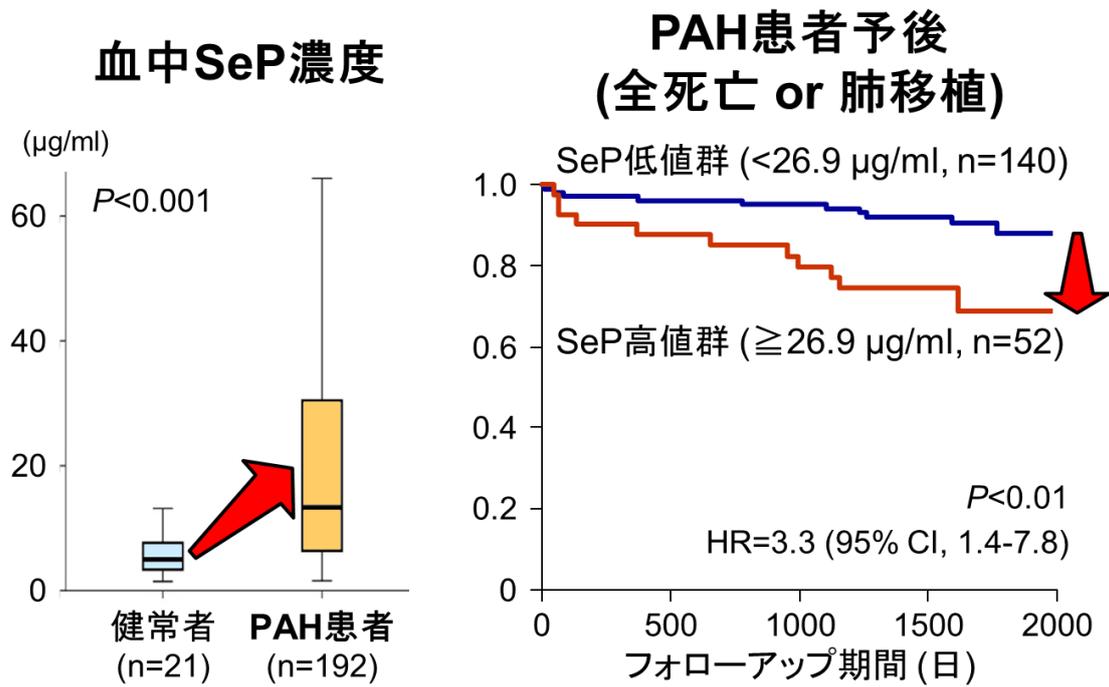


図4. 肺動脈性肺高血圧症（PAH）では血中 SeP 濃度が上昇
肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者では、健常者に比べて血液中の SeP 濃度が上昇しており、さらには血中 SeP 濃度が疾患の予後と相関することを発見しました。

【論文題目】

(英語)

Title: Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension; Possible Novel Therapeutic Target

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

(日本語)

新規病因タンパク質セレノプロテイン P による肺高血圧症促進機構
著者名：菊地 順裕, 佐藤 公雄, 黒澤 亮, 矢尾板 信裕, Md. Elias-Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, 大村 淳一, 佐藤 大樹, 野木 正道, 砂村慎一郎, 宮田 敏, 斎藤 芳郎, 星川 康, 岡田 克典, 下川 宏明

掲載誌名：*Circulation*. 2018; (in press).

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033113.

URL:

<http://circ.ahajournals.org/content/early/2018/04/05/CIRCULATIONAHA.117.033113.1>
ong

【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

