



東北大学



2016年5月31日

東北大学大学院医学系研究科

## 肺高血圧症の新規治療標的を同定

- 既存の糖尿病治療薬に意外な作用 -

### 【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）教授の研究グループは、国の指定難病で依然として致命的疾患である肺高血圧症において、血管内皮細胞の酵素の一つである AMP 活性化プロテインキナーゼ（AMPK）<sup>注1</sup>がその発症を抑制していることを世界で初めて明らかにしました。これまで、肺高血圧症患者の血中には各種の炎症性サイトカイン<sup>注2</sup>が高濃度に存在し、長期的な生命予後と関連することが知られていましたが、肺動脈への直接的な作用や肺高血圧症悪化との因果関係は明らかではありませんでした。本研究は、患者由来の血清が肺動脈血管内皮の AMPK を直接抑制することで内皮機能低下させること、さらに肺動脈血管平滑筋細胞の増殖を促進し、結果として肺動脈の肥厚と肺高血圧症発症を促進することを明らかにしました。

さらに、糖尿病治療薬の一つであるメトホルミンが肺動脈血管内皮の AMPK を活性化し、マウスにおいて顕著な肺高血圧治療効果を有するという重要な新規の知見を世界で初めて明らかにしました。メトホルミンは、現在、糖尿病の診療において一般的に投与されている薬剤であり、同薬剤が肺高血圧症の治療にも有用である可能性が期待されます。本研究成果は、米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である *Circulation Research* 誌（電子版）に5月23日（米国東部時間、日本時間5月24日）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、厚生労働省科学研究費補助金及び東北大学グローバル COE 研究助成金の支援を受けて行われました。

### 【研究のポイント】

- 肺高血圧症患者由来の血清が肺動脈血管内皮の AMPK を直接抑制することにより血管内皮機能を低下させ、肺動脈血管平滑筋細胞の増殖を促進した。
- 血管内皮選択的に AMPK を欠損させたマウスでは、血管内皮機能低下・血管平滑筋細胞増殖・炎症細胞浸潤を認め、著しい肺高血圧症悪化を示した。
- 糖尿病治療に一般的に使用されているメトホルミンが、肺動脈血管内皮の AMPK を活性化し、マウスにおいて著明な肺高血圧治療効果を示した。
- メトホルミンが、AMPK 活性化を介して、肺高血圧症治療薬としても有用であることが期待される（ドラッグ・リポジショニング<sup>注3</sup>）。

### 【研究内容】

肺に血液を送るための血管を「肺動脈」といいます。この肺動脈内の血圧が異常に上昇するのが「肺高血圧症」です。その原因は、肺の血管内腔が異常に狭くなり、血液の流れが悪くなるからです。また、狭くなった肺動脈に血液を流すように心臓（右心室）が無理をするために、右心不全を生じます。しかし、何故このような病気が起こるのかは解明されていません。肺高血圧症は、発症後の平均生存期間は成人例で未治療の場合約 3 年と重篤であり、薬剤による根治は困難で肺移植の適応疾患です。したがって、肺高血圧症は日本において指定難病に認定されています。

本研究では、肺動脈内皮における AMP 活性化プロテインキナーゼ(AMPK)が肺高血圧症患者および肺高血圧症マウスモデルの肺動脈で抑制されていることを初めて明らかにしました。また、本研究では、肺高血圧症の重要な要素である炎症により内皮細胞の AMPK が抑制されることで肺高血圧が重症化することを明らかにしました。さらに、糖尿病治療薬の一つであるメトホルミンの投与により AMPK が活性化され肺高血圧が改善することを示しました。本研究の成果から、メトホルミンに代表される AMPK 活性化を標的とす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、厚生労働省科学研究費補助金及び東北大学グローバル COE 研究助成金の支援を受けて行われました。

**【用語解説】**

注 1. AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) : タンパク質リン酸化酵素の一種。AMPK は、細胞内のエネルギー源である ATP (アデノシン-3-リン酸) が分解されてできる AMP によって活性化されることから、細胞内のエネルギーのセンサーとしての役割を担っている。

注 2. 炎症性サイトカイン : 一般に、白血球などの免疫細胞から分泌され、炎症症状を引き起こすタンパク質。

注 3. ドラック・リポジショニング : 特定の疾患に対する既存薬を、他の疾患への治療薬として実用化すること。新薬の開発では、治験において副作用等により安全性が確保できない、また、薬効としての動態を明確に証明できないことも多いが、既存薬はヒトの体内動態も明らかで安全性も確認されているので、他の疾患治療薬として実用化できれば、早期に低コストで治療薬とすることができる。

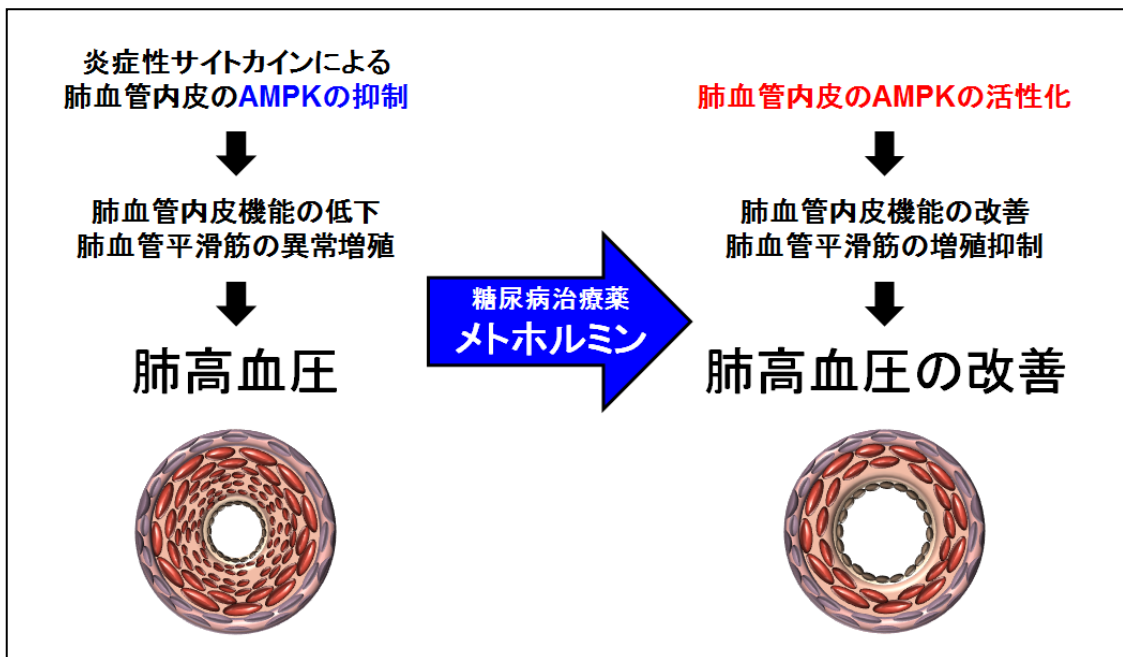


図 1. AMPK の肺高血圧症発症に対する抑制機構

**【論文題目】**

(英語)

Title: Protective roles of endothelial AMP-activated protein kinase against hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice.

Authors: Junichi Omura, Kimio Satoh, Nobuhiro Kikuchi, Taiju Satoh, Ryo Kurosawa, Masamichi Nogi, Tomohiro Otsuki, Katsuya Kozu, Kazuhiko Numano, Kota Suzuki, Shinichiro Sunamura, Shunsuke Tatebe, Tatsuo Aoki, Koichiro Sugimura, Satoshi Miyata, Yasushi Hoshikawa, Yoshinori Okada, Hiroaki Shimokawa.

(日本語)

「マウスの低酸素誘発性肺高血圧症発症に対する血管内皮 AMPK の保護的役割」

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、神津克也、沼野和彦、鈴木康太、砂村慎一郎、青木竜男、建部俊介、杉村宏一郎、宮田敏、星川康、岡田克典、下川宏明

掲載誌名: *Circulation Research*. 2016 (in press)

**【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

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

E メール：pr-office@med.tohoku.ac.jp