

YA

致死性疾患肺高血圧症の全く新しい病因蛋白に着目した治療薬開発

○佐藤 公雄

東北大学 循環器内科学

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は炎症や酸化ストレスがその病態に深く関わる致死的疾患である。東北大学病院は、肺高血圧症・肺移植の実績を有し、長年、肺高血圧症の基礎的・臨床的研究を行ってきた。従来の肺血管拡張作用を標的とした治療では限界があることから、これまでの基礎研究を発展させ、全く新しい肺高血圧症治療薬を開発するために、新規病因蛋白の探索と創薬研究を進めている。PAHの肺動脈血管平滑筋細胞（PAH細胞）は、癌細胞類似の高い増殖性を有し、このために微小肺動脈壁の肥厚と狭小化を来す。そこで、PAH細胞や患者由来肺組織の網羅的解析により新規病因蛋白の探索を進め、PAH細胞で有意に発現上昇する合計1858遺伝子の絞り込みを実施し、各種の選択フィルターを用い、3つの新規PAH病因蛋白を同定した。一連の研究は、以下の流れで行った。①PAH細胞を用いた発現変動遺伝子の網羅的アレイ解析。②各種フィルターによる病因候補分子の絞り込み。③血管平滑筋細胞特異的遺伝子欠損マウスを用いた検証。また、その臨床的意義を確認するために、患者由来血液サンプルを用い、診断や治療効果を評価するバイオマーカーとしても有用であることを優先した。さらに、創薬ライブラリーを用いたハイスループット・スクリーニング（HTS）を進めている。基礎研究から得られた知見を臨床応用し、臨床現場で出た疑問を基礎研究によって深く解き明かすような研究をこれからも継続していきたい。