

平成29年5月18日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学大学院医工学研究科
岡山理科大学
広島大学

劇症肝炎、慢性腎臓病に対する新規治療薬の開発
- 新規化合物 MA-35 は劇症肝炎や腎臓線維化を軽減する -

【概要】

東北大学大学院医学系研究科および医工学研究科病態液性制御学分野の阿部 高明（あべ たかあき）教授、元医学系研究科大学院生（現徳島市川島病院）の島 久登（しま ひさと）氏は、岡山理科大学の林 謙一郎（はやし けんいちろう）教授、広島大学病院の正木 崇生（まさき たかお）教授らの研究グループとともに、劇症肝炎や慢性腎臓病の進行を抑える効果がある新規化合物 Mitochonic acid 35 (MA-35) を開発しました。

劇症肝炎は救命率の低い予後不良な疾患であり、現在のところ肝移植以外に確立された内科的治療法がなく有効な治療法の開発が急務と言えます。また慢性腎臓病進行による透析導入患者数は増加の一途であり、腎臓線維化が慢性腎臓病進行時の共通の最終病像とされています。腎臓線維化は腎機能予後と強く関連しており慢性腎臓病の進行抑制には線維化抑制が急務ですが、現在のところ厳密に効果があると確定された治療薬はありません。本研究において、阿部教授らは腎臓病患者の血液中に ATP やエリスロポエチン産生亢進作用があるインドール化合物が含まれていることを発見しました。さらに、その化合物の誘導体ライブラリーをスクリーニングし、TNF- α ^{注1}と TGF- β_1 ^{注2}の両方を阻害する作用のある新規化合物 MA-35 を発見しました。TNF- α は炎症促進を担う中心的なサイトカインであり、TGF- β_1 は線維化進行を担う中心的な増殖因子です。MA-35は劇症肝炎動物モデルにおいて TNF- α を強力に抑制し、肝炎を軽減しました。さらに MA-35は腎臓線維化動物モデルにおいて TGF- β_1 を強力に阻害し、線維化を軽減しました。本研究の成果は、現在有効な治療法のない劇症肝炎や慢性腎臓病に対し、世界初かつ日本発の新しい治療薬の開発となりうる発見です。今回の研究成果は、Scientific Reports 誌（電子版）に掲載されます。

本研究は文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

【研究内容】

臓器における炎症と線維化^{注3}は密接に関与しており、炎症の慢性化により線維化が誘導され臓器線維症を引き起こすことが知られています（図1）。今回の研究では、炎症と線維化がそれぞれ関与する動物モデル（劇症肝炎、腎臓線維化）において、新規化合物 Mitochonic acid 35 (MA-35) が抗炎症、抗線維化作用を示すことを明らかにしました（図2、図3）。

劇症肝炎は、肝炎ウイルス感染や薬剤などが原因となり、急速な肝細胞の破壊によって肝臓の壊死がひきおこされ、結果として肝臓の機能不全にいたる疾患です。国内では年間400人ほどが報告されており、内科的治療法では死亡率が極めて高いことが知られています。現時点では、劇症肝炎に対して有効な内科的治療法がなく、対症療法が行われているのが現状です。劇症肝炎の確立された治療法は、肝移植による外科的治療ですが、ドナー確保の問題などがあるので、新しい内科的治療法の確立が急務です。

慢性腎臓病^{注4}においても、病状の進行から透析にいたる患者数は年々増加していますが、いまだ有効な治療法は確立していません。慢性炎症によって進行する腎臓線維化は、病状進行時の共通な特徴で、腎機能予後と関係があるため、線維化を阻止することが慢性腎臓病進行を抑制するために重要だとされています。今日、線維化を促進する因子TGF- β_1 を阻害する薬剤による線維化治療が試みられていますが、TGF- β_1 は炎症を抑える因子でもあるためTGF- β_1 阻害薬による線維化治療は功を奏していません。

東北大学のグループは、慢性腎臓病による尿毒症患者の血中の腎不全物質を解析する過程で、ある種の内因性インドール化合物群^{注5}にATP^{注6}やエリスロポエチン^{注7}産生亢進作用があることを見いだしました。インドール化合物は様々な生理活性を示すことが報告されており、同グループはこれまでも同定した新規化合物MA-5がミトコンドリア病患者の皮膚線維芽細胞の生存率を上昇させ、細胞内ATPを増やし酸化ストレスも減少させること、ミトコンドリア機能異常症マウスに投与すると心臓や腎臓の呼吸が改善し生存率が上昇することを明らかにしました。今回さらにその化合物誘導体ライブラリーをスクリーニングした結果、炎症を引き起こす因子TNF- α と線維化を促進する因子TGF- β_1 の両者を阻害する新規化合物MA-35を同定しました。MA-35を劇症肝炎モデルマウスに投与すると、上昇したTNF- α などの炎症性サイトカインが減少し、肝機能障害を軽減することが明らかとなりました（図2）。また、MA-35を腎臓線維化モデルマウスに投与すると、炎症抑制に加え、腎臓線維化を抑制することが明らかになりました（図3）。さらに、MA-35のTNF- α 阻害作用のメカニズムとして、炎症に関与するリン酸化酵素IKK^{注8}の活性化を阻害する可能性があること、また、TGF- β_1 阻害作用のメカニズムとして線維化に関与する転写因子Smad3^{注9}の活性化を阻害する可能性があることを明らかにしました（図4）。

今回の成果から、MA-35は現在治療法のない劇症肝炎や慢性腎臓病の新しい治療薬

となる可能性が示唆されました。TNF- α シグナルやTGF- β_1 シグナルは関節リウマチ、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、強皮症、肝硬変、肺線維症などの疾患にも係わっており、MA-35はこれら種々の疾患に対しても治療薬となる可能性があります(図5)。MA-35は既に国内出願(特願2014-65688)を完了しています。MA-35は世界初かつ日本発の新薬であり、抗炎症、抗線維化治療をはじめ本邦の医療・医療産業の発展にも大きく貢献する画期的な薬剤となる可能性があります。

【用語説明】

- 注1. TNF- α (tumor necrosis factor- α : 腫瘍壊死因子- α): サイトカインとよばれるタンパク質の一種であり、炎症を誘導する。マクロファージや単球、T細胞などにより産生され、生体防御に広く関わる。
- 注2. TGF- β_1 (transforming growth factor- β_1 : トランスフォーミング増殖因子- β_1): 増殖因子の一種で細胞増殖や分化、創傷治癒に関与する。線維化を促進するサイトカインであり、多くの線維症疾患でTGF- β_1 のシグナル異常を認める。
- 注3. 線維化: 組織が損傷を受けたときなどに、修復の過程でコラーゲンなどが過剰に蓄積し組織が固くなってしまうこと。
- 注4. 慢性腎臓病: 糖尿病や高血圧、慢性腎炎などが原因となり腎臓の濾過機能が低下したり、尿蛋白が出たりする状態が3ヶ月以上持続する状態。
- 注5. インドール化合物: 一部の細菌で産生される有機化合物の一種。
- 注6. ATP (adenosine triphosphate: アデノシン3リン酸): 生体内でエネルギーとして使用される化学物質。ミトコンドリアに存在する酵素により合成される。ATPはそのリン酸の結合エネルギーにより生体のエネルギー代謝を担う。
- 注7. エリスロポエチン: 腎臓から主に分泌されるホルミンで赤血球産生を促進する。慢性腎臓病の進行に伴い腎臓からの分泌が減少し貧血を来す。
- 注8. IKK (I κ B kinase): リン酸化酵素の一種。炎症の際にTNF- α によるシグナル伝達により活性化され、炎症関連遺伝子の転写を誘導する。
- 注9. Smad3: TGF- β による細胞内シグナル伝達を担う転写因子。線維化関連遺伝子の転写調節に重要な役割を担っている。

炎症と線維化

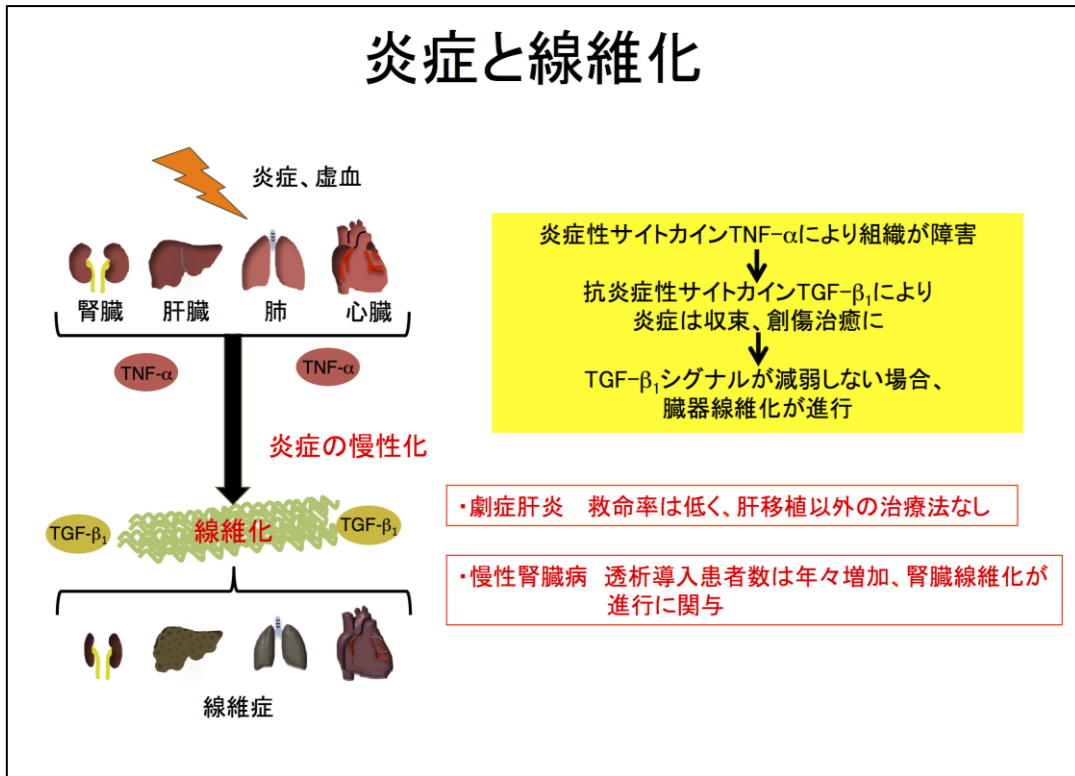


図1 炎症と線維化
臓器における炎症の慢性化は線維症を引き起こす

MA-35は劇症肝炎を軽減する

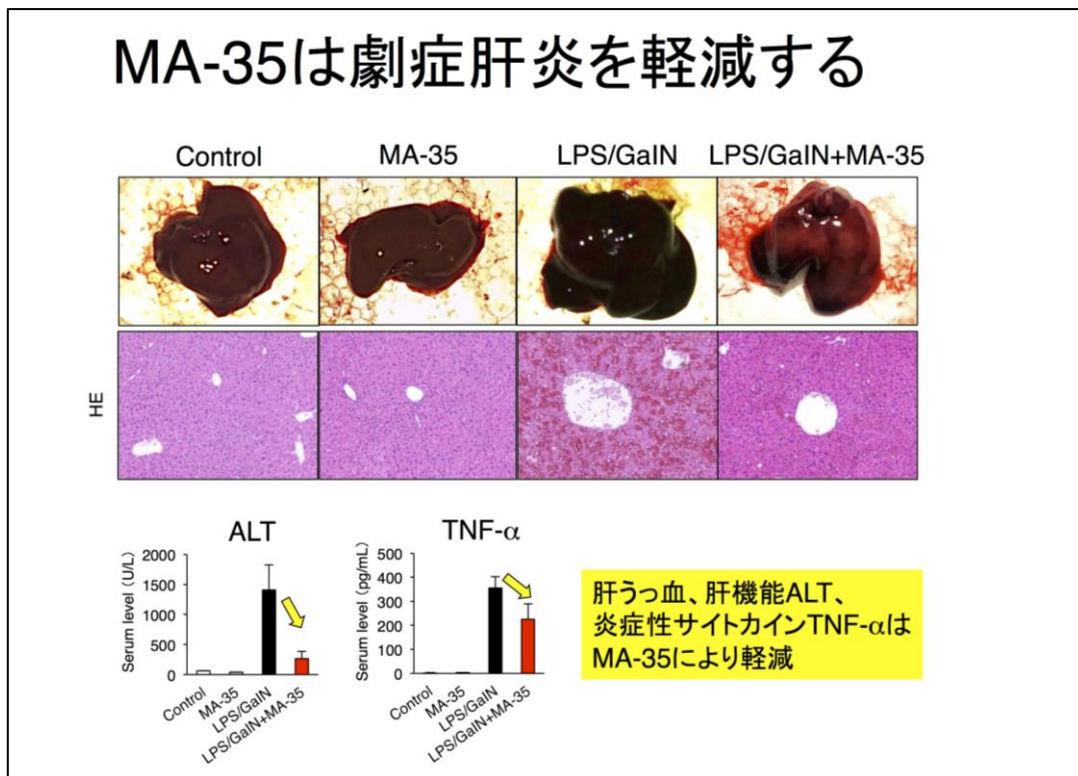


図2 MA-35による劇症肝炎マウスの治療効果
劇症肝炎マウスを用いたMA-35による薬効検討で、MA-35投与群ではうっ血の改善と炎症の軽減効果を認めた。

MA-35は腎臓線維化を軽減する

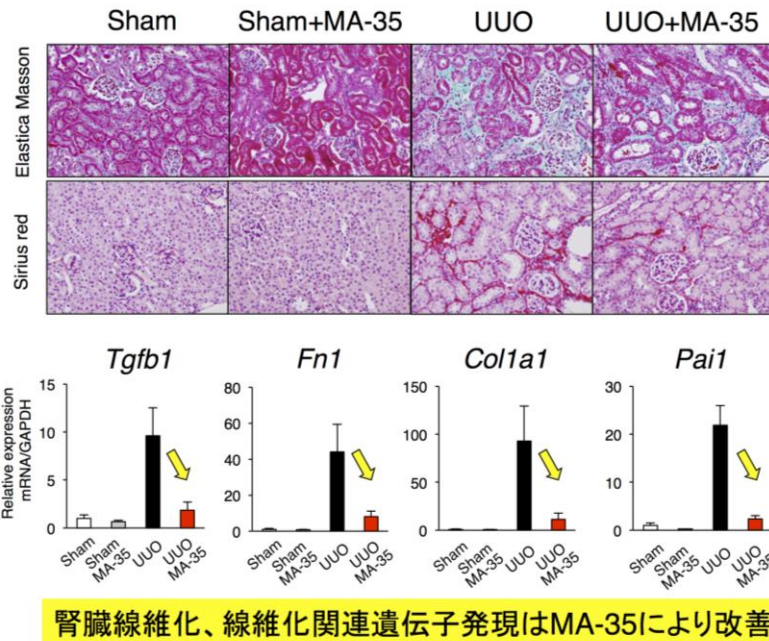


図3 MA-35による腎臓線維化マウスの治療効果

片側尿管結紮腎臓線維化マウスを用いたMA-35による薬効検討で、MA-35投与群では腎臓間質の線維化の改善と線維化関連遺伝子発現の減少効果を認めた。

MA-35はTNF- α とTGF- β_1 を阻害する

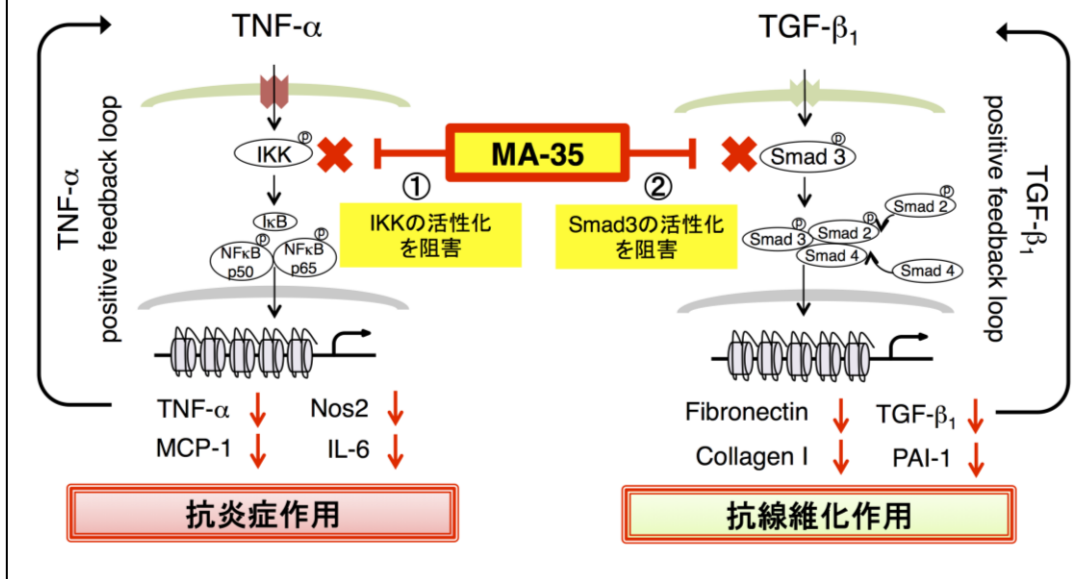


図4 MA-35の細胞内メカニズムの解明

MA-35はTNF- α /IKKシグナルを抑制し抗炎症作用を示す。さらにMA-35はTGF- β_1 /Smad3シグナルを抑制し抗線維化作用を示す。

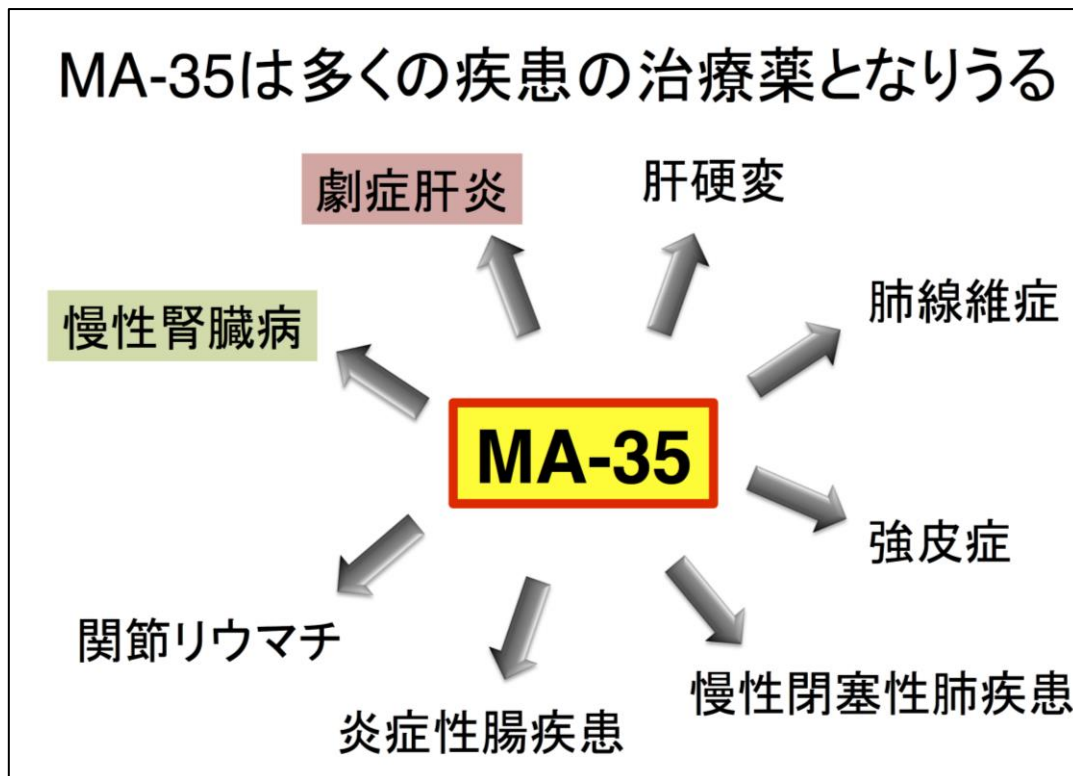


図5 MA-35は多くの疾患の治療薬となる

【論文題目】

A novel indole compound MA-35 attenuates renal fibrosis by inhibiting both TNF- α and TGF- β_1 pathways

Hisato Shima, Kensuke Sasaki, Takehiro Suzuki, Chikahisa Mukawa, Ten Obara, Yuki Oba, Akihiro Matsuo, Takayasu Kobayashi, Eikan Mishima, Shun Watanabe, Yasutoshi Akiyama, Koichi Kikuchi, Tetsuro Matsushashi, Yoshitsugu Oikawa, Fumika Nanto, Yukako Akiyama, Hsin-Jung Ho, Chitose Suzuki, Daisuke Saigusa, Atsushi Masamune, Yoshihisa Tomioka, Takao Masaki, Sadayoshi Ito, Ken-ichiro Hayashi and *Takaaki Abe

(*corresponding author)(Scientific Reports 電子版)

「新規インドール化合物MA-35はTNF- α とTGF- β_1 を阻害し腎臓線維化を改善する」
 島久登、佐々木健介、鈴木健弘、武川力永、小原万天、大庭悠貴、松尾明大、小林孝安、三島英換、渡邊駿、秋山泰利、菊地晃一、松橋徹郎、及川善嗣、南都文香、秋山由雅子、何欣蓉、鈴木千登世、三枝大輔、正宗淳、富岡佳久、正木崇生、伊藤貞嘉、林謙一郎、*阿部高明 (*責任著者)
 米学術誌 Scientific Reports 電子版に掲載

<先行文献>

Mitochonic Acid 5 (MA-5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid,
Improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases.

Tohoku J Exp Med. **236**: 225-232, 2015

植物ホルモンであるインドール酢酸誘導体のMA-5はミトコンドリア病患者の線維芽細胞の生存率を高める

Mitochonic acid MA-5 binds to mitochondria and ameliorates renal tubular and cardiac myocyte damages

J Am Soc Nephrol. **27**: 1925-32, 2016

Mitochonic acid/ MA-5はミトコンドリアに結合し、腎臓尿細管細胞障害と心筋細胞障害を改善する

【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

病態液性制御学分野

教授 阿部 高明 (あべ たかあき)

電話番号：022-717-7163

Eメール：takaabe@med.tohoku.ac.jp

広島大学病院 腎臓内科

教授 正木 崇生 (まさき たかお)

電話番号：082-257-1506

(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