

## 基礎

化合物スクリーニングによる新規肺高血圧症治療薬  
セラストラマイシンの発見

Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, et al. Identification of Celastramycin as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Res.* 2019 ; **125** : 309-27.

黒澤 亮<sup>\*1</sup>・佐藤 公雄<sup>\*2</sup>・下川 宏明<sup>\*3</sup>

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学<sup>\*1</sup>・准教授<sup>\*2</sup>・客員教授<sup>\*3</sup>  
国際医療福祉大学大学院副大学院長・教授<sup>\*3</sup>

## 背景

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は、血管内皮機能低下・血管平滑筋細胞増殖・炎症細胞浸潤などが複雑に相互作用し、肺微小血管の壁肥厚・狭小化(肺血管リモデリング)が進行し、最終的に右心不全に至る致死性疾患である。本疾患は治療抵抗性であることも多く、血管拡張薬3剤併用療法や、最終的には肺移植が必要となることもある。現在治療に用いられている内服薬は、狭くなった血管を拡張させ、血管抵抗を下げることにより肺動脈の血圧を下げる効果を狙ったもので、肺血管壁の異常な細胞増殖そのものを抑える根本的な治療薬はいまだ実用化されていない。よって、PAHに対する全く新しい治療薬の開発が望まれている。創薬機構は2006年に設立され、スクリーニング研究を担当する東北大学を含む全国7大学と、合成担当機関としての9大学から構成されている。

## 方法

東北大学に設置された創薬機構の化合物ライブラリーと創薬機器を使用し、PAHに対する新規薬剤の開発を目指した。東京大学創薬機構、東北大学大学院薬学研究所、東北大学

東北メディカル・メガバンク機構との共同研究により、東北大学に存在する独自の化合物ライブラリー5,562種類を用いハイスクリーンングを実施した。

## 結果

PAH患者由来の異常な増殖性を示す肺動脈血管平滑筋細胞を用いて、細胞の増殖抑制を指標として治療薬候補の探索を行い、患者由来の細胞を濃度依存性に増殖抑制し、健常者由来の細胞には影響の小さい化合物としてベンゾイルピロール系の化合物であるセラストラマイシンを発見した。さらに、25種類の類似化合物のなかからより有効性の高いリード化合物を選出した。セラストラマイシンが細胞増殖抑制にどのように作用するか詳細に解析したところ、hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、nuclear factor- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)の抑制、nuclear factor erythroid 2-related factor 2(Nrf2)の活性化を通じた抗炎症作用、酸化ストレス抑制作用、ミトコンドリア機能改善作用があることを発見し、これらの結果として患者由来肺動脈平滑筋細胞の異常増殖を抑制することを明らかにした。また、セラストラマイシンは酸化ストレスに応答する蛋白