



心腎症候群分子機序に立脚した 新規心血管疾患治療薬の開発

尾上 健児 Kenji Onoue

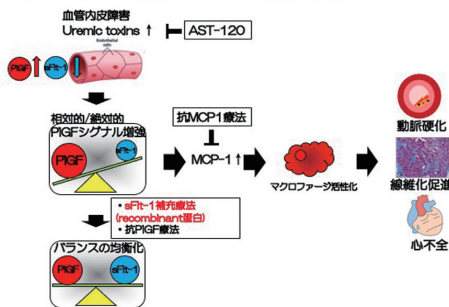
循環器内科学／講師

- キーワード 心腎症候群、動脈硬化、sFlt-1
- 対象疾患 CKD、CVD
- 研究フェーズ 前臨床（段階）試験
- モダリティ 薬物治療

シーズ概要

慢性腎臓病（CKD）患者の合併症として心血管疾患（CVD）が重要である。また CVD 最大の要因は CKD である。この関係は心腎症候群と呼ばれ、その分子メカニズムに立脚した治療薬開発が望まれている。我々は動脈硬化促進性の胎盤増殖因子（PLGF）とその内因性阻害分子である可溶性 Flt-1（sFlt-1）の発現不均衡が CKD における CVD 発症・進展に寄与することを示してきた。CKD 患者では sFlt-1 が減少、PLGF は増加しており、PLGF による慢性炎症シグナルが増強し、動脈硬化および CVD が進展する要因となっている。我々は sFlt-1 の補充、あるいはシグナル伝達経路阻害等により、動脈硬化や心臓病が改善することを証明してきた。この PLGF と sFlt-1 の不均衡を解消することが心腎症候群分子機序に立脚した有用な治療薬となることが期待される。

PIGF/Flt-1系に着目した心腎連関のメカニズムおよび治療ターゲット



研究成果の応用可能性

我々の証明してきた recombinant sFlt-1 投与や、シグナル伝達経路阻害抗体は、PLGFシグナルを有効に遮断し動脈硬化の進展を抑制する。例えばこれら薬剤を透析患者に定期的に投与することにより、CKD 合併 CVD の有効な治療薬となると考えられる。

Appeal Point

アピールポイント

我々は前身である循環器・腎臓・代謝内科から進めてきた心臓病と腎臓病の臨床および基礎研究で得られた疾患発症のメカニズムに基づいた新規治療法を実臨床に応用し、より有用な治療薬の開発に取り組んでいます。

関連文献／特許

1. Iwama H, et al. Cardiac expression of placental growth factor predicts the improvement of chronic phase left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47:1559-1567, 2006.
2. Onoue K, et al. Reduction of circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 plays a significant role in renal dysfunction-associated aggravation of atherosclerosis. *Circulation* 120:2470-7, 2009.
3. Matsui M, et al. Suppressed Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Production Aggravates Atherosclerosis in CKD: Evaluation by Circulating sFlt-1 Levels after Low-Dose Heparin Injection. *Kidney Int.* 85:393-403, 2014.
4. Seno A, et al. Suppressed Production of Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1 Contributes to Myocardial Remodeling and Heart Failure. *Hypertension.* 68:678-87, 2016.

臨床