

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 選択的 Rho キナーゼ阻害薬の肺高血圧症患者における有効性評価を可能とするコンパニオン診断薬の開発
2. 研究開発代表者：佐藤公雄（国立大学法人東北大学 高度教養教育・学生支援機構）
3. 研究開発の成果

肺高血圧症は我が国の難病に指定されており、診断確定からの平均生存期間が3年と予後不良の疾患である。近年、新規分子標的薬が登場しているが、これらの薬剤の投与により有効性を発揮できる患者を予め知る手段は無く、多剤併用している現状がある。また、これら薬剤は非常に高価であるため、医療費高騰の原因になっており、より有効性を発揮できる患者選択と信頼できる有効性の評価方法が必要とされている。医療の質と費用対効果を改善する個別化医療は、益々の普及が期待されている。個別化医療を実現するために、コンパニオン診断薬の役割は極めて重要である。肺高血圧症に対する初めての純国産コンパニオン診断薬の開発は、我々が臨床応用を進める新規治療薬と組み合わせて使用することで、薬剤の有効性の投薬前予測が可能となり、投与後の有効性評価も可能となる。

これまで、遺伝子改変動物を用いた基礎研究に引き続き、平成22年度から平成24年度まで創薬基盤推進研究の助成を受け、サイクロフィリンAのヒト血漿中での測定法を開発し、特許申請を行った。この研究を発展させ、新規治療薬の安全・安心・有効な対象患者選定と有効性評価を可能とするコンパニオン診断薬を開発し、共同研究開発を進めている企業へ導出を行う。

共同研究を進めている企業が有する、長年の実績に基づく体外診断用試薬開発技術を駆使し、肺高血圧症患者治療に有効なコンパニオン診断薬のプロトタイプ・キット開発を進めた。抗体産生用ハイブリドーマが30種類程度採取され、その中から、サイクロフィリンA (CyPA) 特異性の高い抗体取得に成功した。さらに追加で、具体的に3クローンの抗体産生能を確認した。CyPA 特異性の高い抗体の再現性を確実にとることで、慎重により特異性の高い抗体選択を進めた。次に、肺高血圧症患者の血漿を用いた kit による診断能の予備評価を行った。平成27年度下半期には、プロトタイプキットの開発に付随して、実際の血漿を用いた予備評価とキットの安定性評価を開始した。解析作業は、医学生物統計の経験豊富な研究分担者の統計専門家が研究室に常在しており、常に相談を行いながら研究を進めた。より多くの症例での評価を行う目的で、継続的に肺高血圧症患者由来の保存血漿のライブラリー化を進めた。今後、より確実性の高いカットオフ値の最終確定を行っていく目的で、これらのサンプル採取時（肺高血圧診断時）のカテーテル検査データ（肺血管抵抗・心拍出量・平均静脈内酸素飽和度等）に加えて、50種類以上の網羅的サイトカインデータ、入院時一般採血や生理学的検査等の全臨床データの集積およびデータ管理・整理を行った。また、全ての肺高血圧患者の予後を漏れなく追跡し、再入院や死亡を初めとする様々な予後予測能の評価が可能な臨床データを構築した。このように、血漿中 CyPA により肺高血圧症診断可能なカットオフ値の確定のみならず、将来的な予後予測が可能なカットオフ値や、ボーダーライン（平均肺動脈圧 20~25mmHg）上の患者が将来新規に肺高血圧症を発症することを規定するカットオフ値の確定も可能な臨床情報の集積を行った。