

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：健康寿命の延伸、重症化遅延を目指した早老症治療薬の創出
2. 研究開発代表者：国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科 教授 宮田 敏男
3. 研究開発の成果

当初の研究開発計画は、*klotho* 欠損マウス（早老症モデルマウス）における PAI-1 阻害薬の薬効の確認のために、メカニズムの解析を平成 26、27 年度で行う計画であった。しかし、*klotho* 欠損マウスでの検討は、平成 26 年度でほぼ達成できた。そこで、平成 27 年度は、ウェルナー症候群をはじめとする早老症のみならず、骨粗しょう症や肺気腫・肺線維症といった老化に関連する疾患に対する PAI-1 阻害薬の治療効果や作用機序の解析を行った。

① 肺気腫モデル：

動物実験における肺気腫は、喫煙肺傷害モデルを用いて検討を行った。具体的には、1 日 40 本のタバコ煙に 3 日間マウスを暴露した。この際、2 種類の PAI-1 阻害薬を混合した餌 (TM5614、TM5441) を摂餌させることにより、PAI-1 阻害薬を投与し、同一餌の阻害剤を混合していない陰性コントロール群と比較した。最終タバコ煙暴露から 24 時間後に気管支肺胞洗浄 1ml、5 回を行い、回収された気管支肺胞洗浄液中の細胞をフローサイトメーターで分画した。その結果、TM5441 の投与により、炎症性細胞のうちでもマクロファージについて浸潤細胞数の抑制傾向がみられた。また、気管支肺胞洗浄液中の総タンパク量は TM5441 の投与により有意に低下した。以上の結果から、PAI-1 阻害薬 TM5441 の投与により、酸化ストレスによる肺障害のうちでも血管内皮障害が抑制され、炎症細胞浸潤もある程度押さえることが出来ると考えられる。

② 肺線維症モデル

肺線維症に対する PAI-1 阻害薬の薬効薬理作用を検証するため、ブレオマイシン肺線維症モデルマウスを作製し、PAI-1 阻害薬の効果を検討した。ブレオマイシンは気管内投与を行い、評価化合物 TM5614 と陽性対照のステロイド薬は誘発後経口投与した。TM5614 投与 (0.75 mg/kg/日、21日間) は、Vehicle 投与に比べて、肺ハイドロキシプロリン量の有意な減少と、肺線維化 (Ashcroft score) の有意な改善が認められた。以上から、TM5614 のマウス肺線維症に対する改善効果が確認された。

そこで次に、PAI-1 阻害薬の混餌投与の効果を更に調べた。具体的には、ブレオマイシン投与と同時に PAI-1 阻害薬を混合した餌 (TM5614、TM5484) を 1 週間摂食させることにより予防的投与実験を実施した。ブレオマイシン投与 7 日目に気管支肺胞洗浄 1ml、5 回を行い、洗浄液中の細胞をフローサイトメーターで分画することにより炎症細胞数を比較した。また、洗浄液中の炎症性サイトカインを定量した。その結果、ブレオマイシン投与後の肺胞洗浄液中の総細胞数は阻害剤餌投与群で低下傾向を認めた。

③ 骨粗しょう症モデル

特に女性における閉経後の骨粗鬆症は、老化に伴って起こる疾患として非常に重要で、ロコモティブシンドロームの原因疾患の一つであり、健康寿命を短縮させる要因として対策が必要である。卵巣摘出によるマウス骨粗鬆症モデルにおいて、PAI-1 欠損マウスが骨量維持効果を示している。そこで、PAI-1 阻害剤投与による骨粗鬆症予防効果が期待できるものと考え、卵巣摘出 (OVX) モデルを用いた閉経後骨粗鬆症モデルを用いて、PAI-1 阻害剤 TM5614 の連日経口投与を行い、骨粗鬆症に対する PAI-1 阻害薬及び PAI-1 遺伝的欠損が病態形成や悪化に対する治療寛解効果を発揮するか否か検討した。

結果は、sham 群に対し卵巣摘出群では海面骨量が約 50%まで減少したのに対し、卵巣摘出群に TM5614 を投与した群では、溶媒投与群と比較して約 30%の海面骨量増加を認めた。

以上の結果より、骨粗しょう症や肺気腫・肺線維症といった老化に関連する疾患に対する PAI-1 阻害薬は、予防・治療効果を有する可能性が示唆された。