UTokyo

PRESS RELEASE

東京大学

胎盤を通過しにくく胎児毒性を抑えた
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬を開発

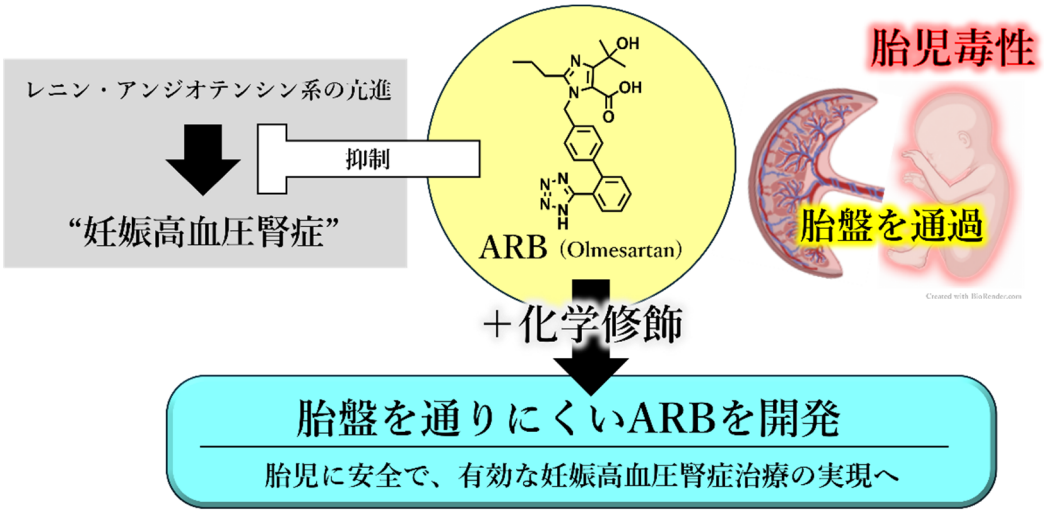
――妊娠高血圧腎症の新たな治療薬開発に期待――

発表のポイント

◆既存の降圧薬であるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）を基に、胎盤を通過しにくい新規化合物を創製し、妊娠高血圧腎症動物モデルで有効性を示しました。

◆既存薬に化学修飾を施すことで、薬効を維持したまま胎盤通過を抑制できることを初めて実証しました。この新規化合物は、動物モデルにおいて母体での降圧作用や妊娠高血圧腎症の改善効果を維持しながら、胎児毒性を低減しました。

◆妊娠中は胎児毒性のため使用できない薬剤を安全に使用できるようにする、新たな創薬戦略につながることが期待されます。



胎盤通過を抑え、胎児毒性を低減したアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）を開発

概要

東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座の入山高行准教授、稲岡直子（医学博士課程、同大学医学部附属病院 助教：研究当時）、同大学大学院薬学系研究科附属創薬機構の安田公助特任准教授、金光佳世子特任准教授らの研究グループは、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）（注 1）に化学修飾を施し、胎盤を通過しにくい新規化合物を創製しました。この化合物は、妊娠高血圧腎症動物モデルにおいて治療効果を維持しながら、胎児への有害な影響を抑えられることを示しました。

妊娠高血圧腎症（注 2）は、母児の生命を脅かす重篤な妊娠合併症ですが、根本的な治療法は確立されていません。ARB は有望な治療薬候補である一方、胎盤を通過して胎児毒性を引き起こすため、妊娠中は使用できません。

本研究は、胎盤通過性を制御することで、妊娠中は胎児毒性のため使用できない薬剤を安全に使用できるようにする新たな創薬戦略を示すものです。今後、妊娠高血圧腎症のみならず、妊娠中に薬物治療を必要とするさまざまな疾患に対する治療薬開発への応用につながることが期待されます。

なお、本研究成果は、2026 年 10 月 7 日（米国東部夏時間）に米国心臓協会の学術誌『Journal of the American Heart Association (JAHA)』オンライン版に掲載されました。

発表内容

研究の背景

妊娠高血圧腎症（Preeclampsia）は、妊娠中に高血圧や蛋白尿、多臓器障害を生じる、母児の生命を脅かす重篤な妊娠合併症です。現在、病態を改善する根本的な治療法はなく、重症例では妊娠週数にかかわらず、母児の命を守るために妊娠を終了することが唯一の手段となっています。

血圧を調節する仕組みであるレニン・アンジオテンシン系（RAS）（注 3）は、妊娠高血圧腎症の発症や進行にも関与することが知られています。この RAS の働きを阻害するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）は有望な治療薬候補です。しかし、ARB は胎盤を通過して胎児の腎臓の発達に悪影響を与えるため、妊娠中は使用禁忌とされています。

そこで本研究グループは、薬効を維持したまま胎盤を通過しにくい薬剤を設計することで、母体には効果を発揮しながら胎児への影響を抑えられるのではないかという着想のもと、新たな薬剤の開発に取り組みました。

研究の内容

本研究では ARB を基に、ポリエチレングリコール（PEG）付加をはじめとしたさまざまな化学修飾を施した化合物を設計・合成しました。これらの化合物を妊娠高血圧腎症動物モデルで評価し、胎盤を通過しにくい化合物を選定しました。さらに、ヒト胎盤を用いた評価では、新規化合物は既存の ARB と比べて胎盤を通過せず、その胎盤通過性は、胎盤を通過しないことが知られているインスリンと同程度に低いことを確認しました。

この新規化合物を妊娠高血圧腎症動物モデルに投与したところ、母体の血圧上昇や蛋白尿を改善するとともに、胎児への悪影響を抑えられることが分かりました。また、薬効を示す用量では胎児への有害作用は認められず、従来の ARB では確保できない安全域を有する可能性が示されました。

社会的意義・今後の展望

本研究は、胎盤通過性を制御することで、妊娠中は胎児毒性のため使用できない薬剤を使用可能にする新たな薬剤設計の有効性を示したものです。今回の成果は妊娠高血圧腎症に対する新規治療薬の開発につながるだけでなく、妊娠中に薬物治療を必要とするさまざまな疾患に対する薬剤開発にも応用できる可能性があります。

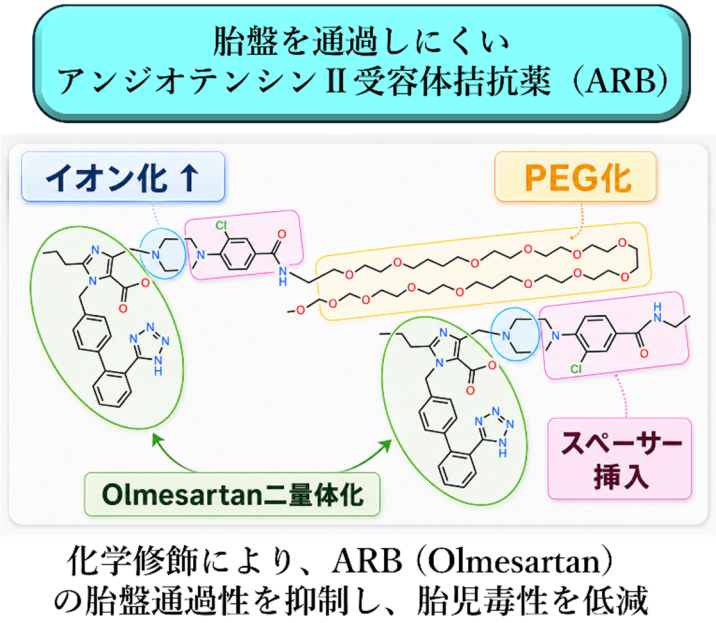


図 1：胎盤を通過しにくいアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）の設計

既存の ARB（一般名：オルメサルタン、Olmesartan）をベースに、ポリエチレングルコール（PEG）化、二量体化、スペーサー挿入、イオン化などの化学修飾を組み合わせることで、薬効を維持しながら胎盤通過性を抑制することに成功しました。

なお、本研究は東京大学動物実験委員会および東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得て実施されました。

発表者・研究者等情報

東京大学
大学院医学系研究科　生殖・発達・加齢医学専攻　産婦人科学講座
入山　高行　准教授
兼：東京大学病院　女性診療科・産科　副科長
稲岡　直子（研究当時：医学博士課程（～2022 年 3 月）、東京大学医学部附属病院　助教（～2024 年 3 月））

大学院薬学系研究科附属創薬機構
安田　公助　特任准教授
金光　佳世子　特任准教授

論文情報

雑誌名： Journal of the American Heart Association
題　名： Restricting Placental Transfer of Angiotensin Receptor Blockers to Mitigate Fetal Toxicity: A Potential Therapeutic Strategy for Preeclampsia
著者名： Naoko Inaoka, Takayuki Iriyama*, Yu Ariyoshi, Yuri Yoshida, Seisuke Sayama, Eriko Yano, Haruka Matsui, Kensuke Suzuki, Mari Ichinose, Kenbun Sone, Keiichi Kumasawa, Osamu Wada-Hiraike, Takeshi Nagamatsu, Tamiko Fumimoto, Takeshi

Izawa, Jyoji Yamate, Eri Watanabe, Tomoyuki Nishikawa, Mayumi Ishii, Kayoko Kanamitsu, Toru Iijima, Naoki Suto, Kosuke Yasuda, and Yasushi Hirota
（*：責任著者）
DOI：10.1161/JAHA.126.050607

研究助成

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（JSPS 科研費：JP19K09774、JP23K24480）、日本医療研究開発機構（AMED）創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS）「実践創薬ナレッジとイノベーションで拓くリード創出」、および日本妊娠高血圧学会課題研究助成の支援を受けて実施されました。

用語解説

（注 1）アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）

高血圧の治療に広く用いられている降圧薬です。血圧を下げる効果に優れますが、胎盤を通過して胎児の腎臓の発達に影響を及ぼすことがあるため、妊娠中は原則として使用できません。

（注 2）妊娠高血圧腎症（Preeclampsia）

妊娠高血圧腎症は、妊娠高血圧症候群の一病型で、全妊婦の約 3～5%に発症する、母児にとって重篤な妊娠合併症です。妊娠中に高血圧を発症し、腎臓・肝臓・脳など母体の全身の臓器障害や、胎盤機能障害による胎児発育不全を伴います。世界中で母児の死亡や重篤な後遺症の主な原因の一つとなっています。病態そのものを改善する有効な治療法はなく、重症化した場合には、超早産期であっても母児の命を守るために妊娠を終了せざるを得ません。

（注 3）レニン・アンジオテンシン系（RAS）

血圧や体液量を調節する生体内の仕組みです。降圧薬であるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）は、この仕組みに作用して血圧を下げます。妊娠高血圧腎症では、この仕組みの異常が病態に関与すると考えられています。

問合せ先

〈研究内容について〉
東京大学大学院医学系研究科
生殖・発達・加齢医学専攻　産婦人科学講座
（東京大学病院　女性診療科・産科）
准教授　入山　高行（いりやま　たかゆき）

〈機関窓口〉
東京大学病院　パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
Tel：03-5800-9188（直通）　E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院薬学系研究科　庶務チーム
Tel：03-5841-4702　E-mail：shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp