

# 第20回 鈴鹿病態薬学研究会

**演題：** 血管を標的とする重症感染症・炎症性疾患治療薬の開発

**講師：** 岡田 欣晃 准教授

大阪大学大学院薬学研究科 臨床薬効解析学分野

**日時：** 令和 5年 9月 22日（金） 17時より

**会場：** 白子キャンパス 1号館 6階 1606教室

ZOOMによるライブ配信も行います。(ハイブリッド開催)

血管透過性制御の分子機序に基づいた創薬について、わかりやすく解説していただきます。奮ってご参加ください。ライブ視聴をご希望の方は、事務局までご連絡ください。

主催： 鈴鹿病態薬学研究会(代表：鈴木 宏治)

共催： 株式会社 マツキヨココカラ&カンパニー

事務局(問い合わせ先): 鈴鹿医療科学大学薬学部 医薬品開発学研究室 中山 浩伸

TEL 059-340-0606 e-mail nakayamh@suzuka-u.ac.jp

# 第20回 鈴鹿病態薬学研究会

日時： 令和5年9月22日(金) 17時より

会場： 鈴鹿医療科学大学（白子キャンパス） 1号館 1606 教室  
ZOOMによるライブ配信併用（ハイブリッド開催）

演題： 血管を標的とする重症感染症・炎症性疾患治療薬の開発

講師： 岡田 欣晃 先生

（大阪大学大学院薬学研究科 臨床薬効解析学分野 准教授）

## 講演概要

新型コロナウイルス感染症を含む重症感染症により多くの人命が失われている。重症感染症の病態は、「病原体への暴露」、「免疫系の活性化」、「炎症性サイトカインの産生」、「血管透過性亢進」などのプロセスを介して誘導される。これまでに最初の3つのプロセスに対して、抗病原体薬、ステロイド、サイトカイン機能抑制抗体などの優れた医薬品が開発されてきたが、これらを用いてなお、死亡率の十分な低減は難しい。そこで我々は、いまだ治療薬の存在しない「血管透過性亢進」のプロセスを抑制する新機序薬の開発を目指し研究を行っている。血管透過性は、血管内腔を覆う内皮細胞間の接着により制御されている。今回は、内皮細胞の接着関連分子である Claudin-5 (CLDN5) と Roundabout 4 (Robo4) に着目し、それらの感染症における機能と制御薬の開発を行った。

まず、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) が血管透過性に与える影響の気道チップを用いた解析から、SARS-CoV-2 が密着結合を担う CLDN5 の発現抑制を介して血管透過性を亢進させ、血管内に侵入することが示された。また、マウスにおける CLDN5 の機能阻害は、肺特異的に血管透過性の亢進と肺水腫を誘導した。さらに、CLDN5 発現を促進する分子としてフルバスタチンを同定し、これがウイルス誘導性の血管透過性亢進を抑制することを示した。これらの結果から、SARS-CoV-2 が CLDN5 の発現抑制を介して、血管透過性を亢進させ病態を進展させること、また CLDN5 発現促進薬が治療薬となることが示された (Sci Adv. 2022)。

血管透過性の抑制が感染症の新たな治療戦略となることが示唆されたため、次に血管透過性抑制分子 Robo4 の発現促進により重症感染症を治療できるかを検証した。血管内皮細胞特異的な Robo4 過剰発現は、LPS 投与マウスの血管透過性と死亡率を抑制した。化合物スクリーニングにより Robo4 発現促進分子として同定した ALK1 阻害剤は血管透過性を抑制し、LPS 投与マウスおよび SARS-CoV-2 感染マウスの死亡率を低減した。これらの結果から、Robo4 発現促進薬で血管透過性を抑制し、重症感染症を治療できることが示された (PNAS. 2023)。

以上、CLDN5 と Robo4 を標的とする血管透過性の抑制が、重症感染症の新たな治療戦略となる可能性が示された。今回の講演では、上述の研究結果を中心に、血管が重症感染症や炎症性疾患の優れた治療標的となる可能性について紹介したい。

主催： 鈴鹿病態薬学研究会 (代表 鈴木 宏治)

共催： 株式会社 マツキヨココカラ & カンパニー

事務局 (問い合わせ先)： 鈴鹿医療科学大学薬学部 医薬品開発学研究室 中山 浩伸

TEL: 059-340-0606, e-mail: nakayamh@suzuka-u.ac.jp

参加ご希望の方は (学外)、9月22日 12:00 までに事務局・中山宛に e-mail して下さい。