

内皮由来急性虚血反応性分子による 診断・治療の臨床応用を目指した研究

岡山大学 大学院 保健学研究科
教授 廣畑 聡

令和2年9月17日

わたしたちの研究

急性虚血に伴って増加する内皮由来急性虚血反応性分子を発見

内皮由来急性虚血反応性分子
(Acute hypoxia response=AHR)

急性虚血は
すべてに関係する

がん治療にも虚血は深く関与

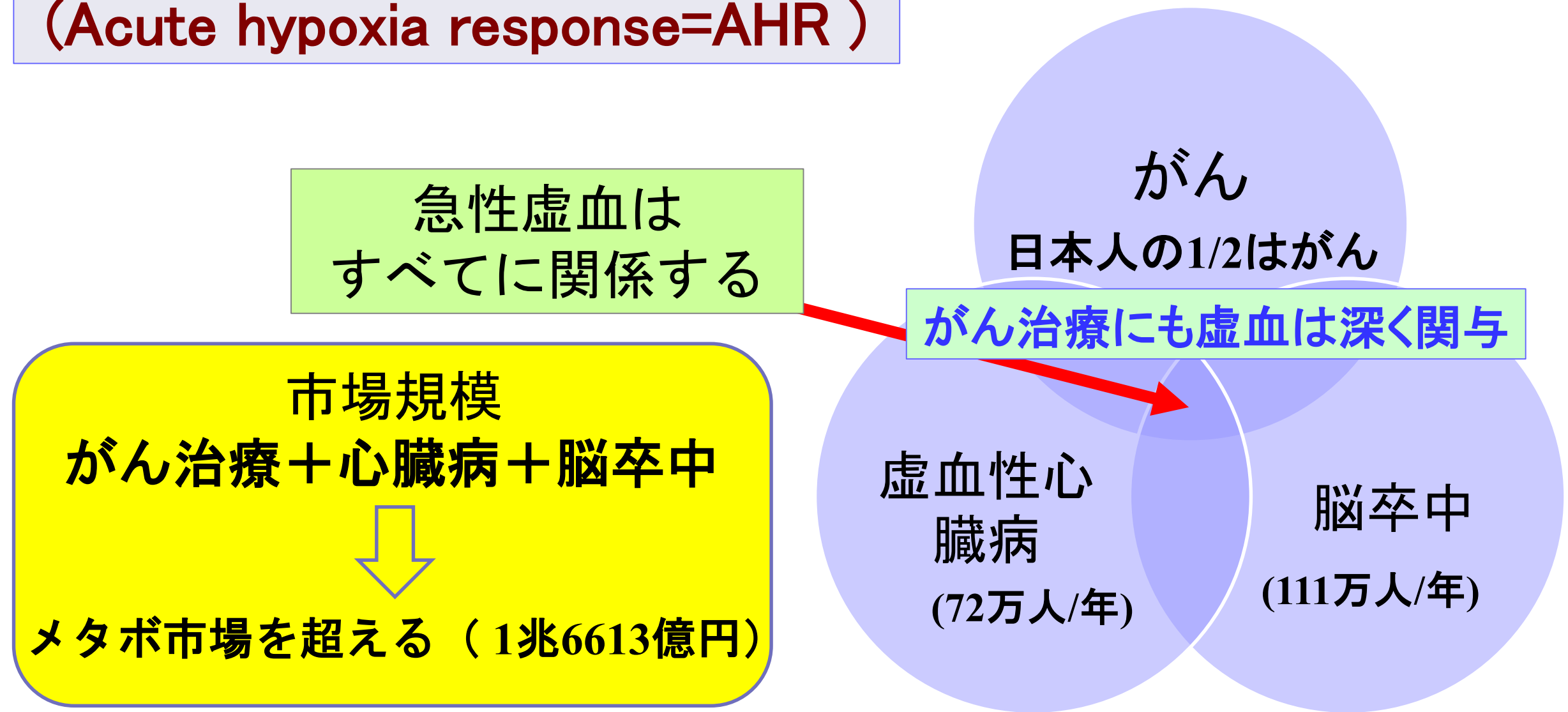
市場規模
がん治療＋心臓病＋脳卒中

メタボ市場を超える (1兆6613億円)

虚血性心
臓病
(72万人/年)

脳卒中
(111万人/年)

がん
日本人の1/2はがん



AHRの特性

内皮由来急性虚血反応性分子
(Acute hypoxia response=AHR)

有用

1. 急性虚血性疾患の診断
2. 治療効果判定
3. 虚血血管を狙った遺伝子治療法の確立

1. 急性心筋梗塞や脳梗塞などで3時間以内に増加患者からの採血により血中濃度の増加を検出して迅速な診断が可能

2. 治療に成功して血流が再開すると、速やかに血中濃度が低下して正常レベルに戻ることから経時的変化をとらえることで治療効果の判定が可能

3. 急性虚血の低酸素血管が反応する特性を活かして血管に標的遺伝子を選択的に発現させるシステム

従来技術とその問題点-1-

心筋梗塞や脳梗塞では、
迅速な診断に基づく
早期の治療開始が重要

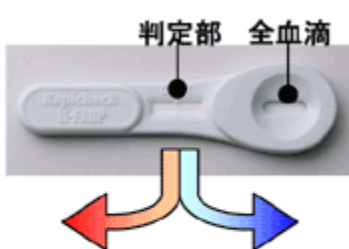


心筋梗塞⇒血液1滴での迅速検査

脳梗塞⇒MRIによる画像診断



発症直後には
上昇しない
window
periodの存在



限られた
施設での検査

従来技術とその問題点-2-

心筋梗塞や脳梗塞での
治療効果の判定

心筋梗塞⇒4時間毎のCK測定

脳梗塞⇒神経症状の改善など主観的

治療後すみやかに、患者の負担が少なく定量的な指標となる(生化学)マーカーがない！

従来技術とその問題点-3-

急性期虚血性疾患の治療



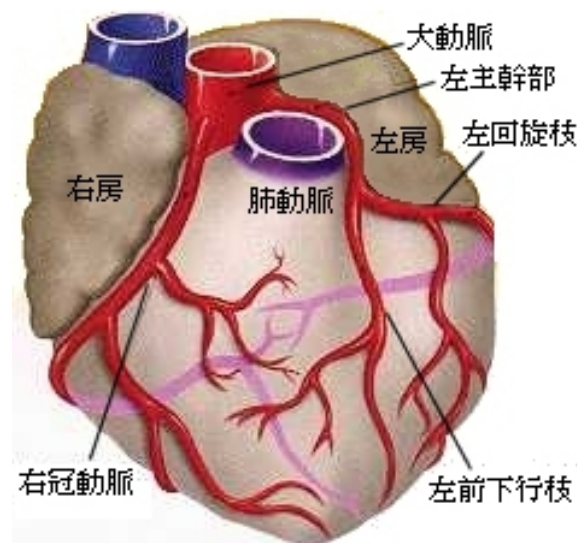
現在⇒再灌流療法（血流の再開）

再灌流障害の発生（組織障害）



急性虚血状態におちいった血管をターゲットとする**治療法がない！**

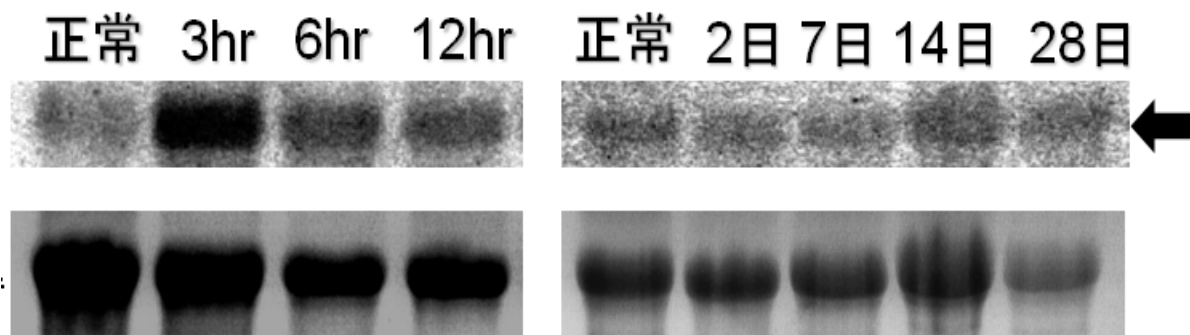
心筋梗塞実験（ラット）



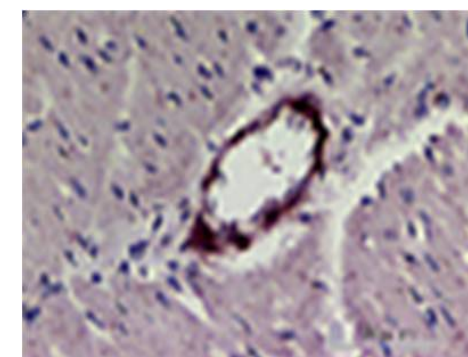
梗塞部(7日目)



心筋梗塞ラット発症後3時間以内に出現する分子の発見



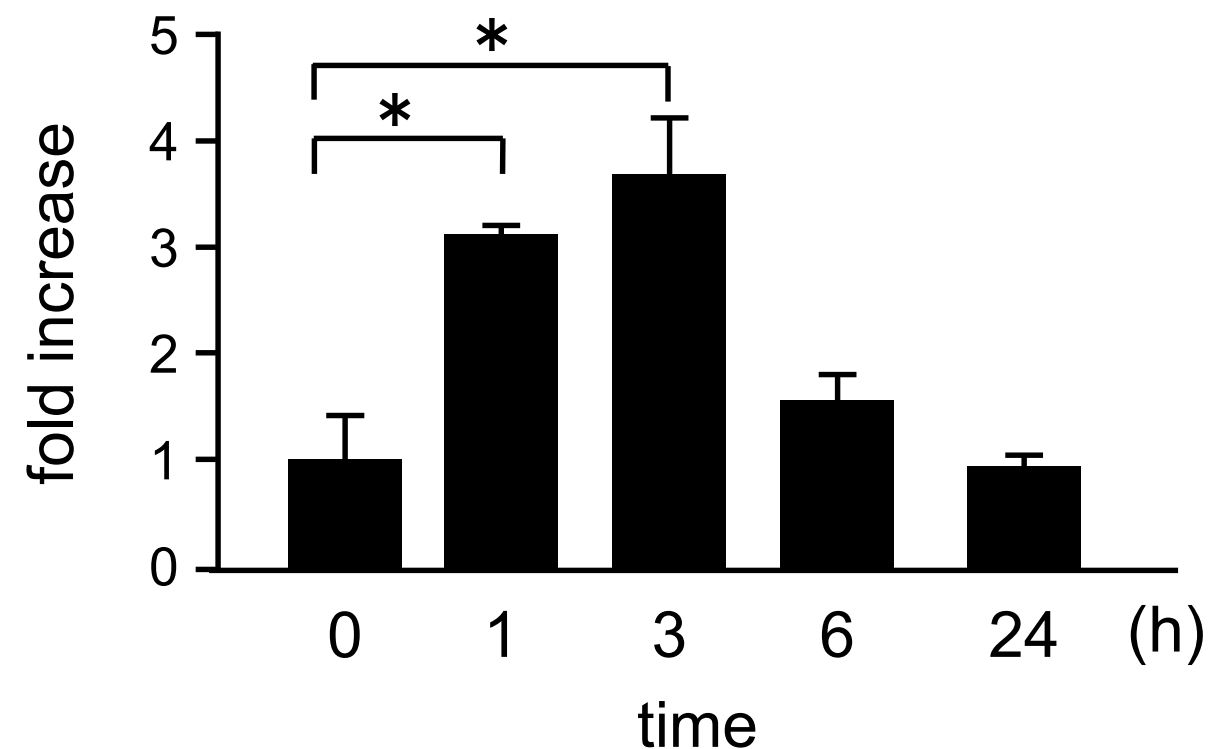
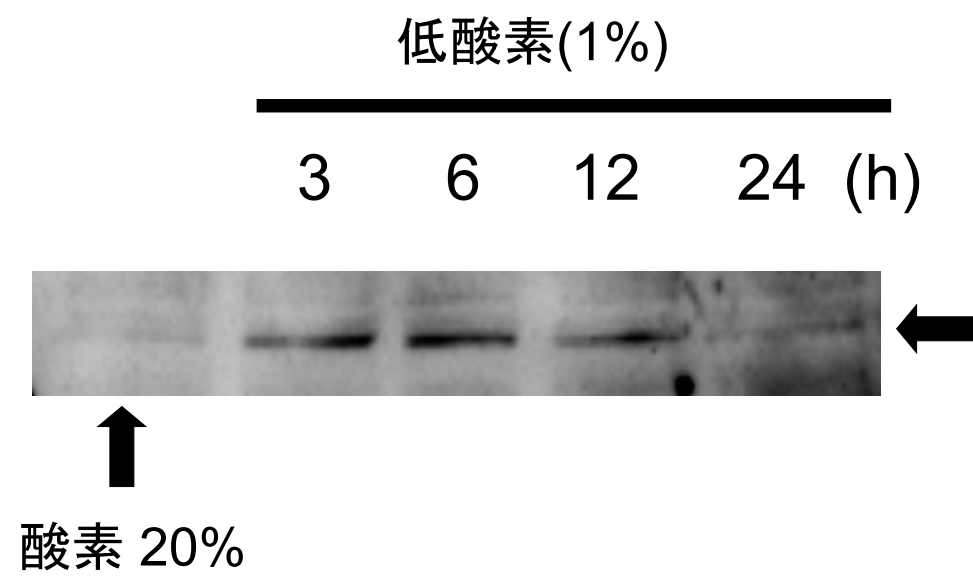
遺伝子の存在位置を解明



内皮由来急性虚血反応性分子
(Acute hypoxia response=AHR)

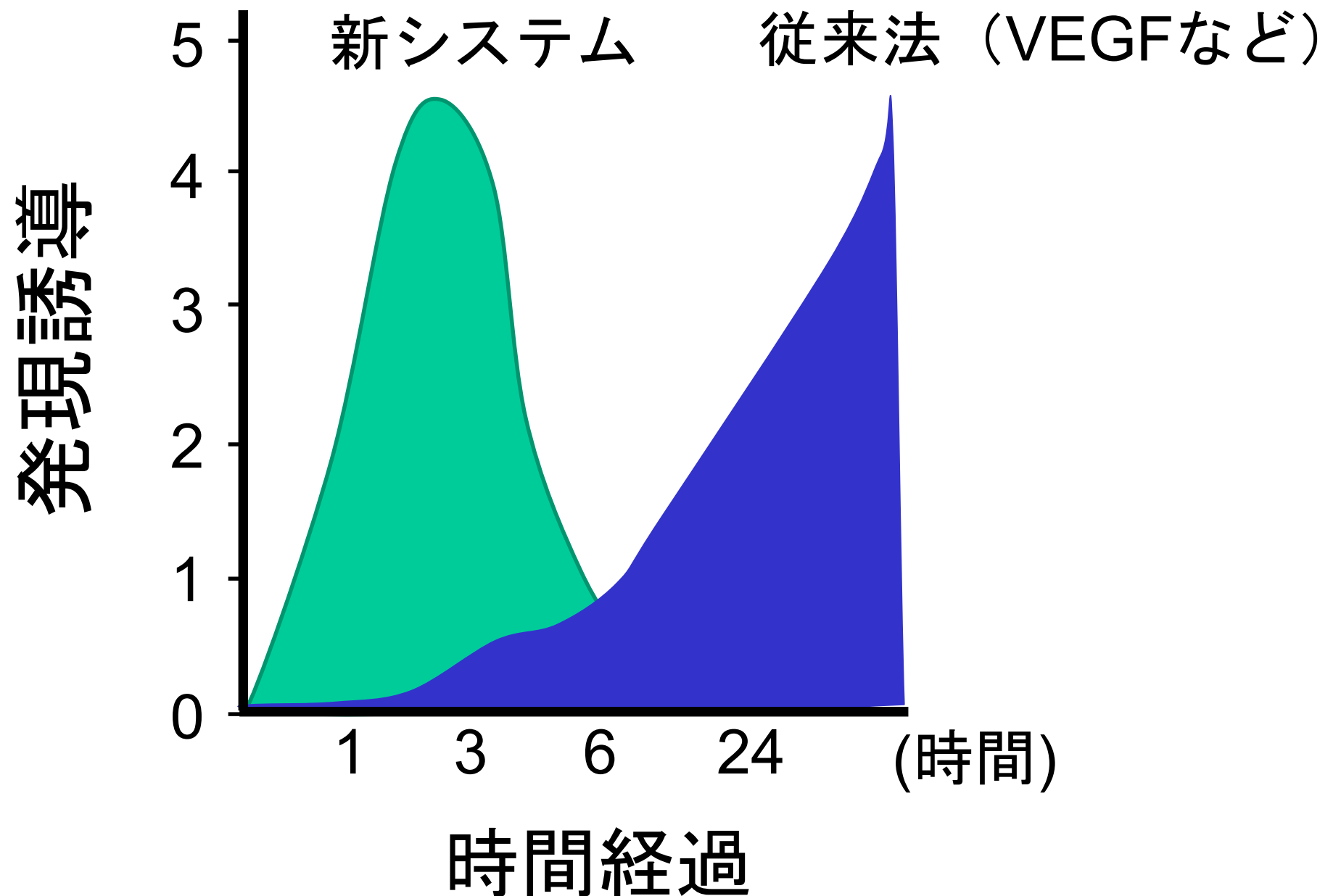
梗塞心の血管内皮に遺伝子発現

低酸素実験 (酸素20%⇒1%)

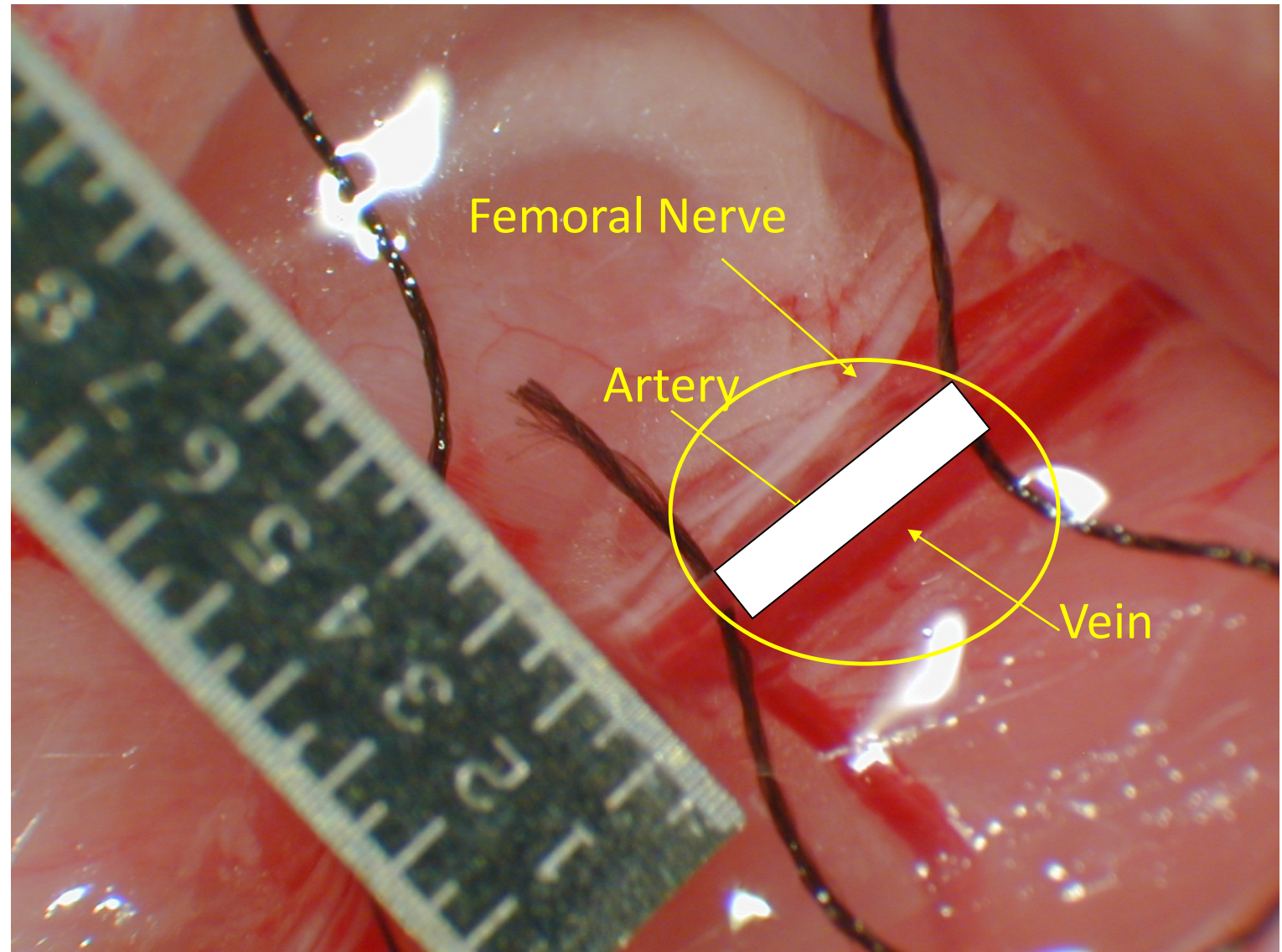
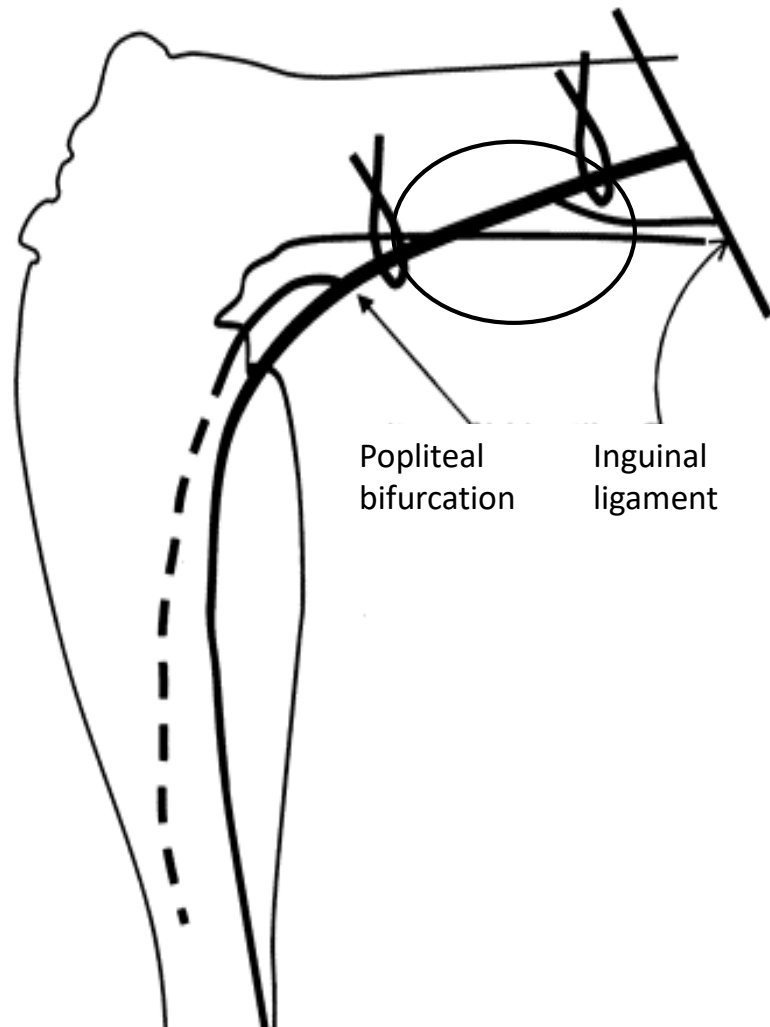


AHRは低酸素1-3時間で出現する

さらなる発展：遺伝子導入法に応用



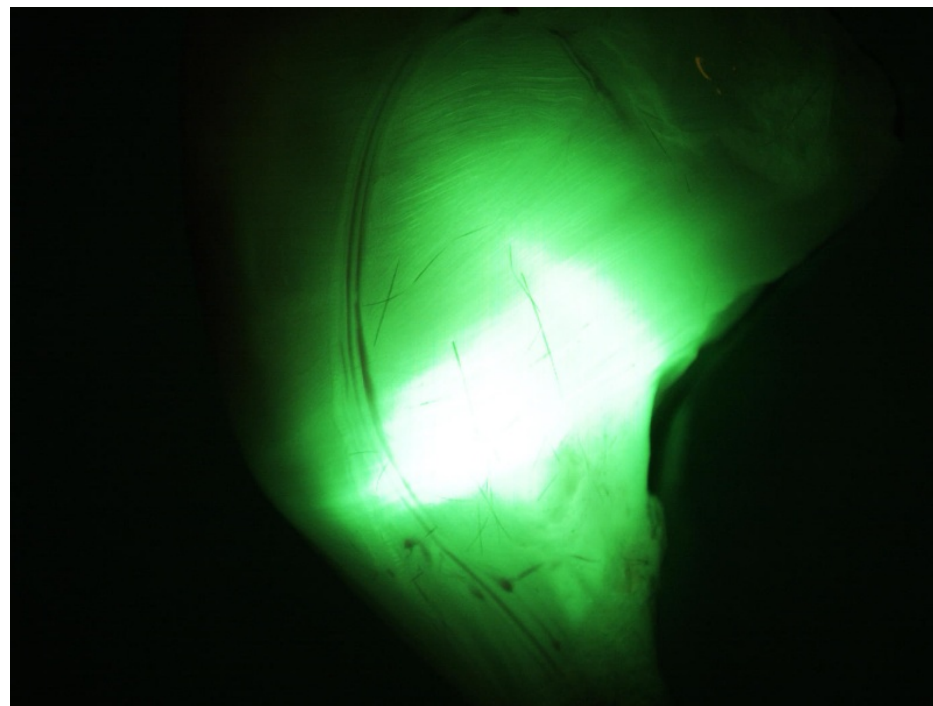
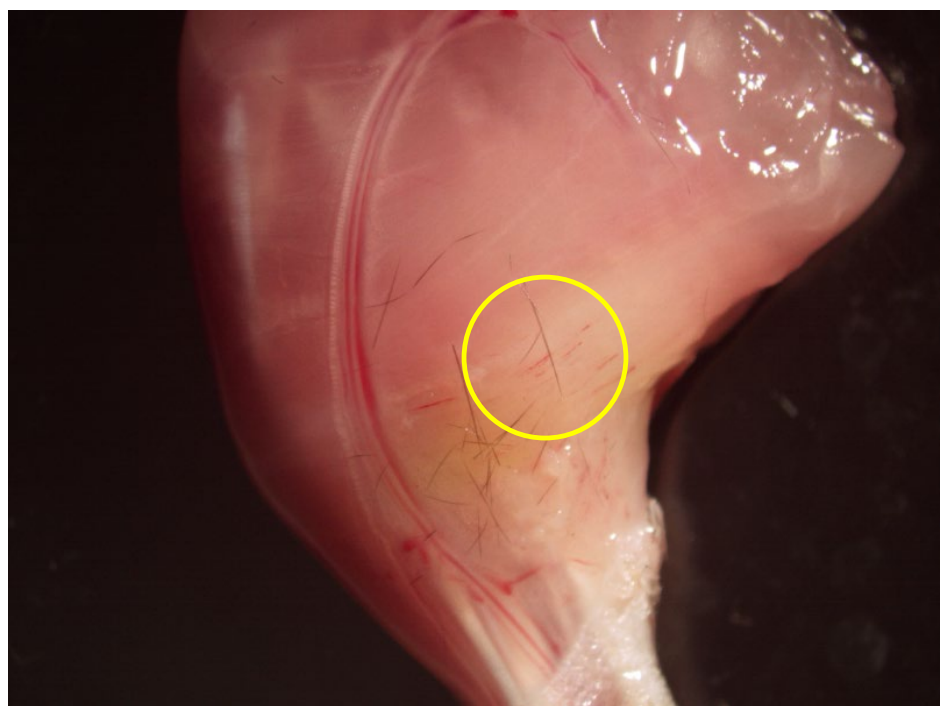
ラット後肢虚血モデル



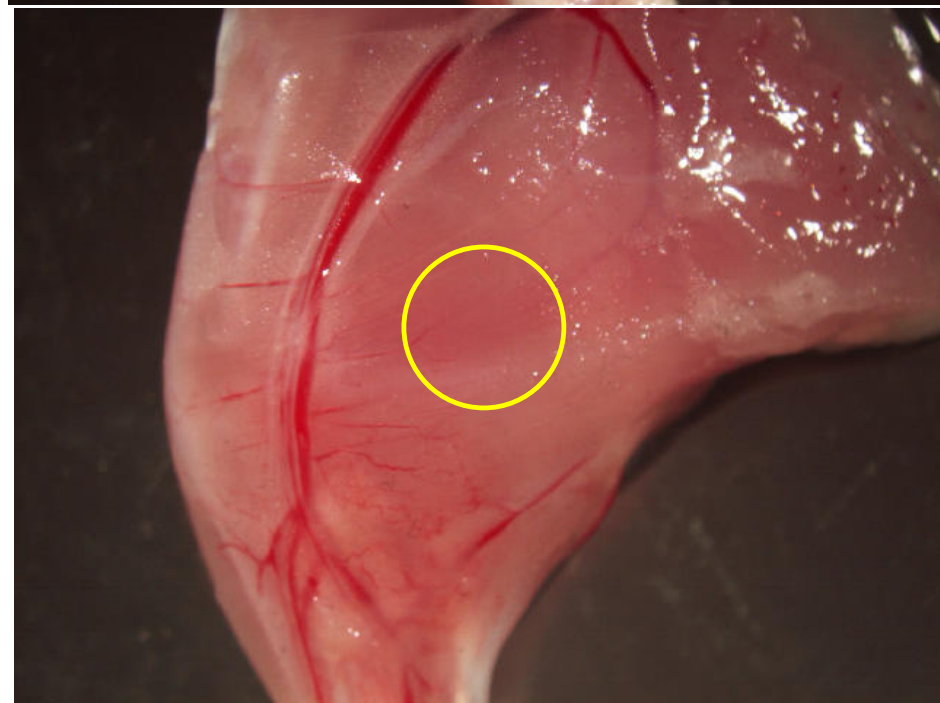
ligation and excision of the femoral artery and vein

Photo: Michael F. Callahan Depts. of Orthopaedic Surgery, Physiology & Pharmacology, Wake Forest University Health Sciences Winston-Salem, North Carolina

ラット後肢への遺伝子導入効果



Positive Control
(緑色蛍光タンパク)



Negative Control

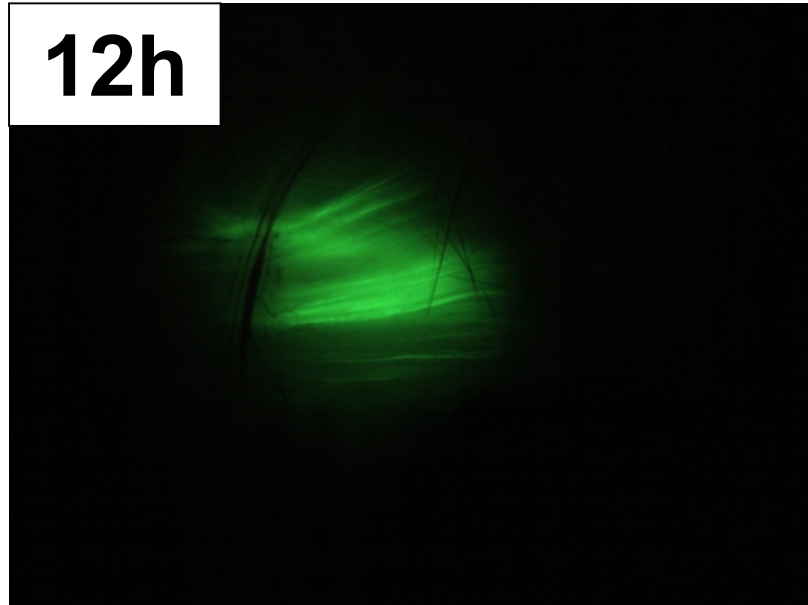
蛍光実体顕微鏡

ラット虚血モデルでの投与効果

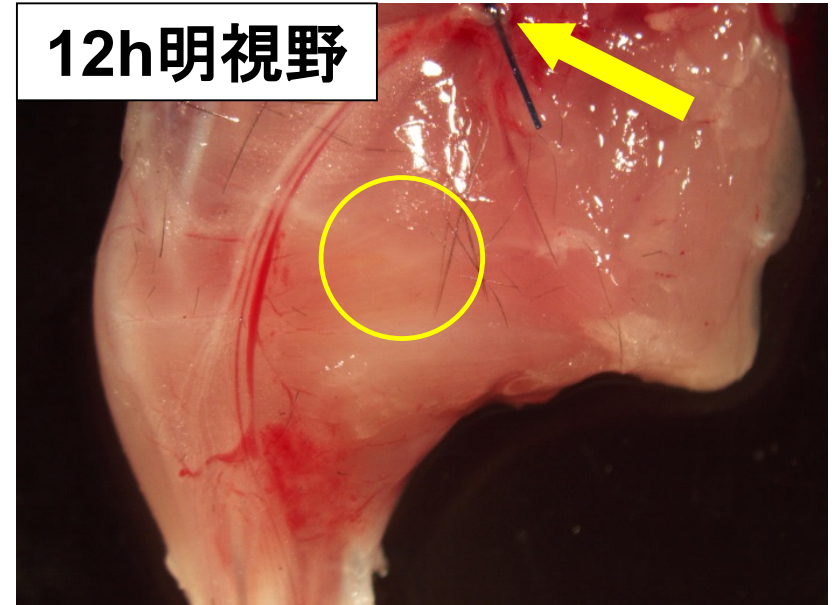
sham



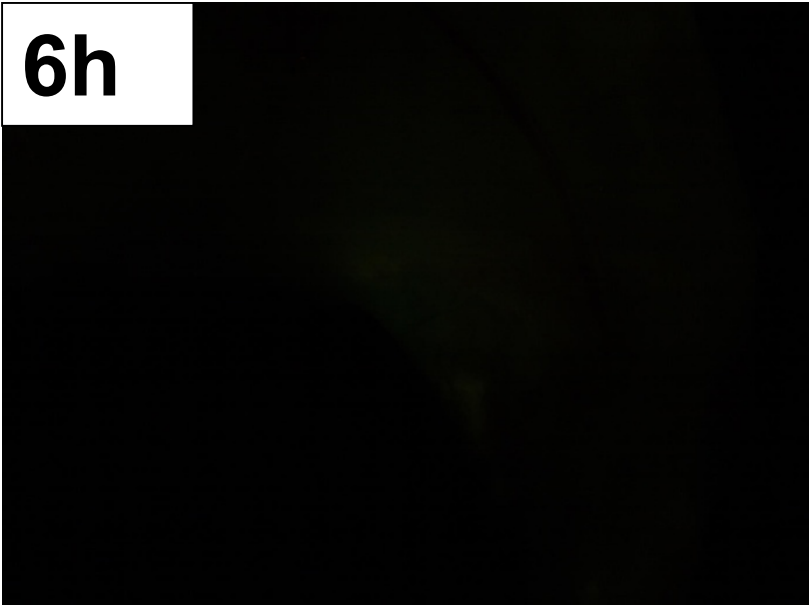
12h



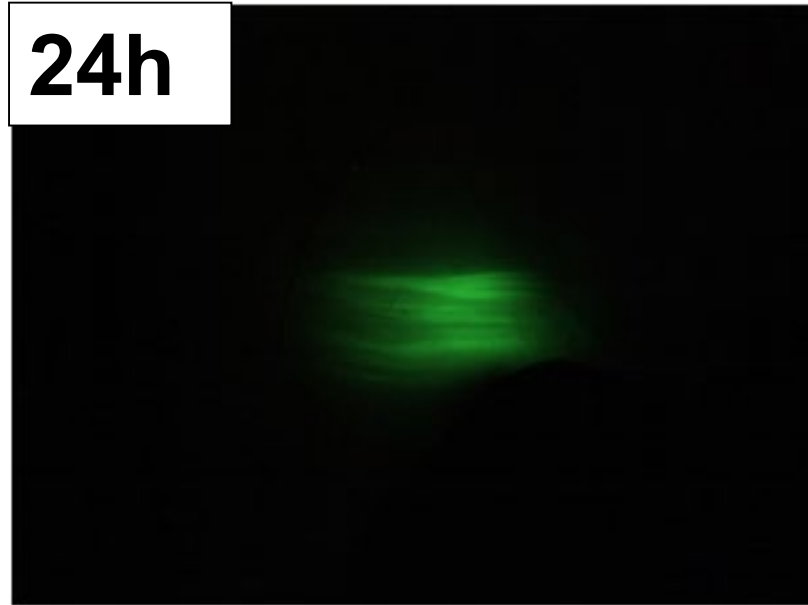
12h明視野



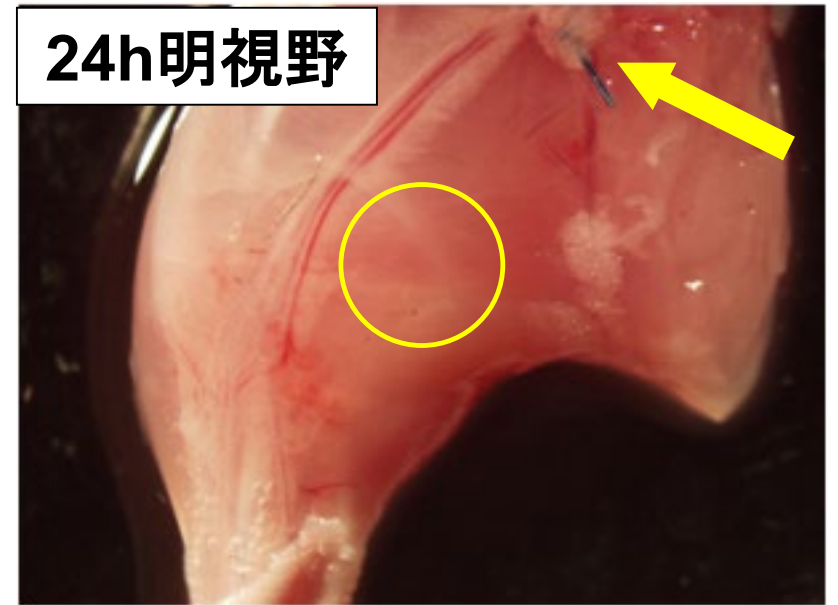
6h



24h



24h明視野



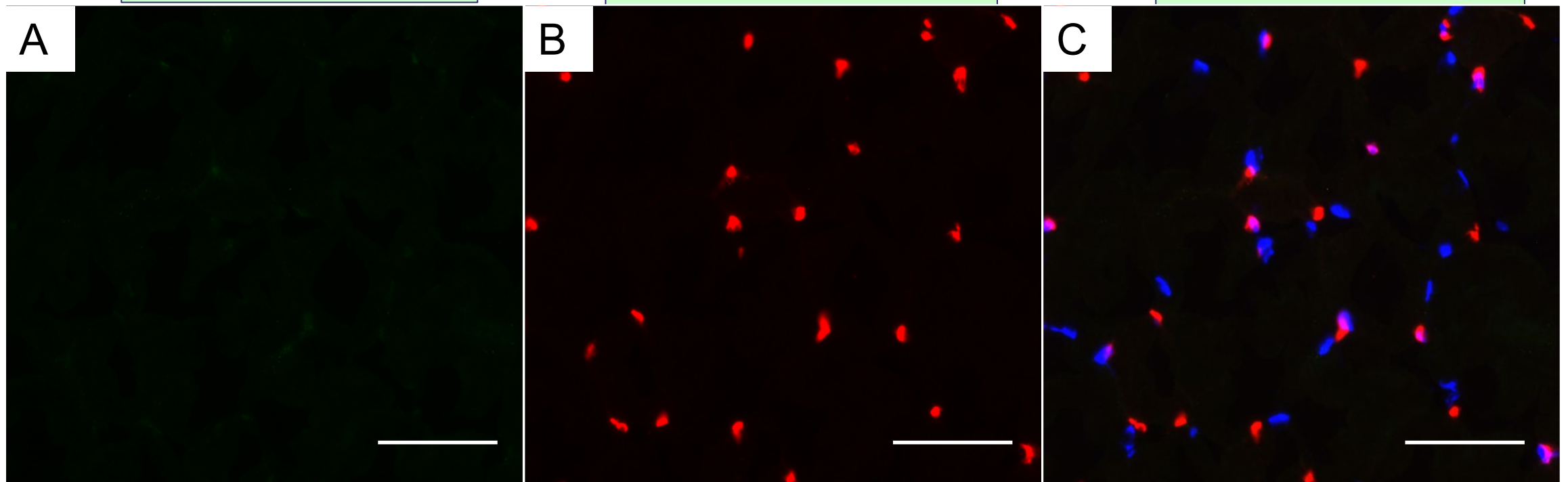
虚血実験の投与効果

緑色蛍光タンパク

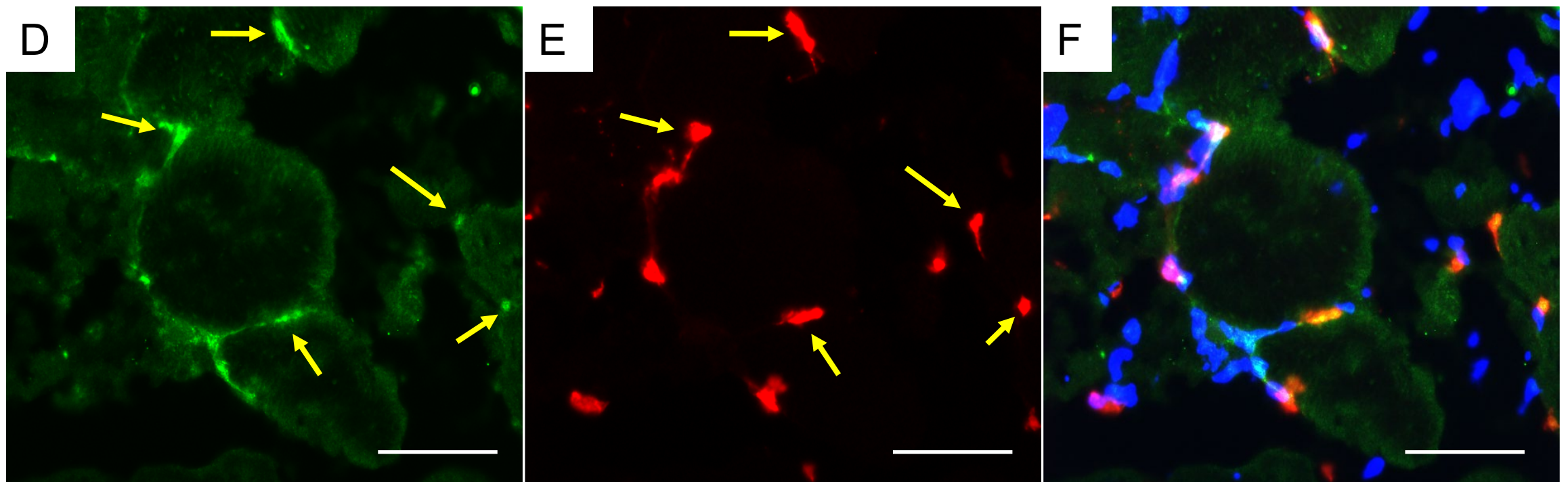
血管内皮細胞(赤)

GFP/CD31/DAPI

虚血(-)

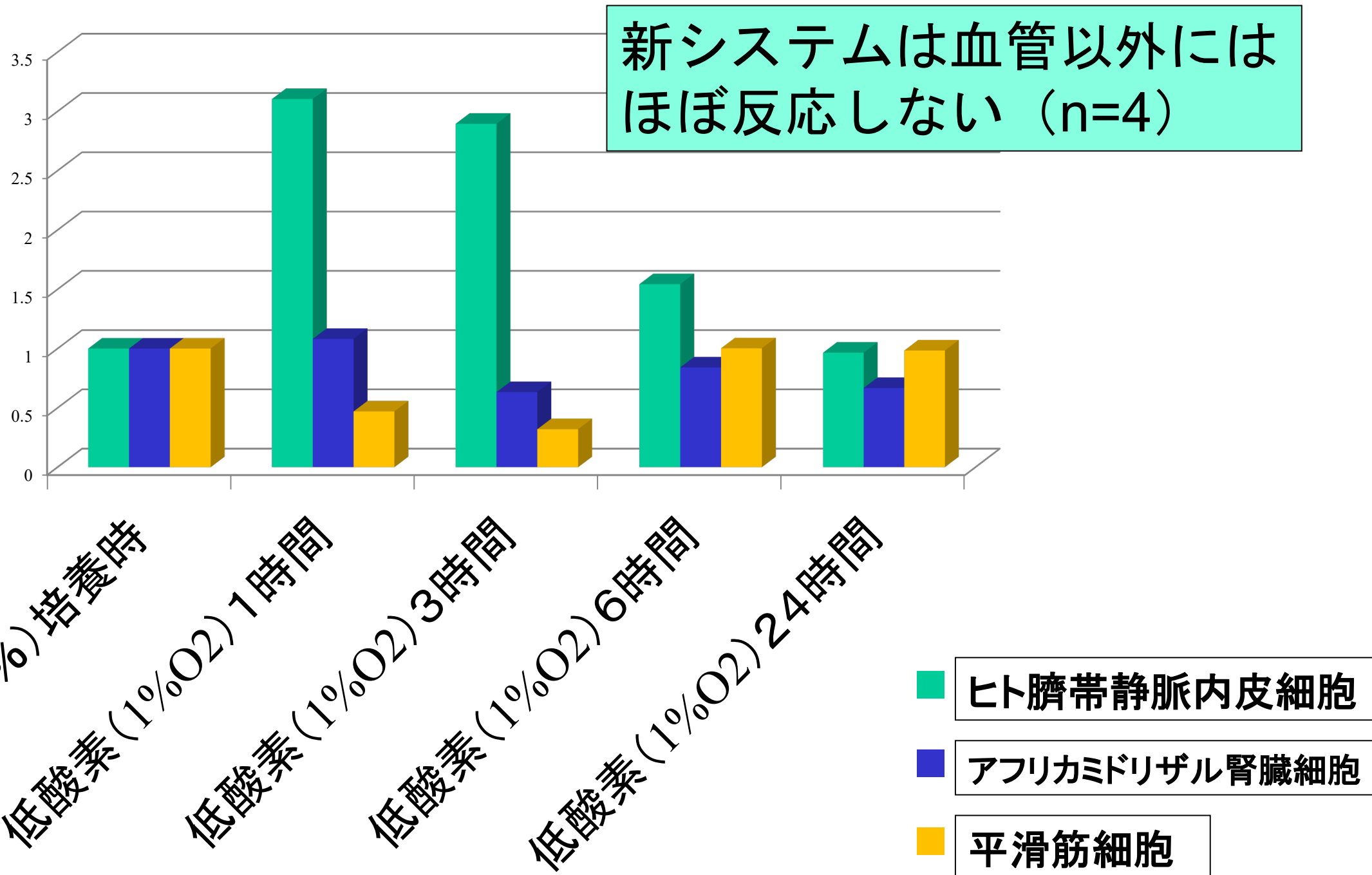


虚血(+)



新技術は虚血血管を狙って導入可能

遺伝子発現 AHRの特徴



新技術の特徴・従来技術との比較

内皮由来急性虚血反応性分子

血管が低酸素になると1~6時間の限られた時間で増加

臨床では急性心筋梗塞患者の入院時血中濃度が上昇

血管内皮以外の細胞では産生されない

低酸素が改善されるときわめて短時間に消失
(患者データあり)

虚血性疾患のオールラウンドな診断マーカー
心筋梗塞・脳梗塞の治療効果判定
心筋梗塞・脳梗塞の新たな遺伝子治療法
COVID-19血栓症など新規診断法への展開

新技術の特徴・従来技術との比較

- 発症直後には上昇しないwindow periodを短縮することに成功
- 従来のトロポニンやH-FABPなどは心筋特異的マーカーであったが、虚血性疾患(血栓症を含)全般に応用可能で対象疾患拡大
- 再灌流治療の効果を血液検査によって判定可能
- 遺伝子導入法は、再灌流障害を防ぐ組織保護療法として発展

想定される用途

- 脳梗塞の早期診断キット
- 再灌流治療効果のモニタリング
- 新たな遺伝子デリバリーシステムの
DDS (薬剤送達法) として展開可能

実用化へ向けた課題

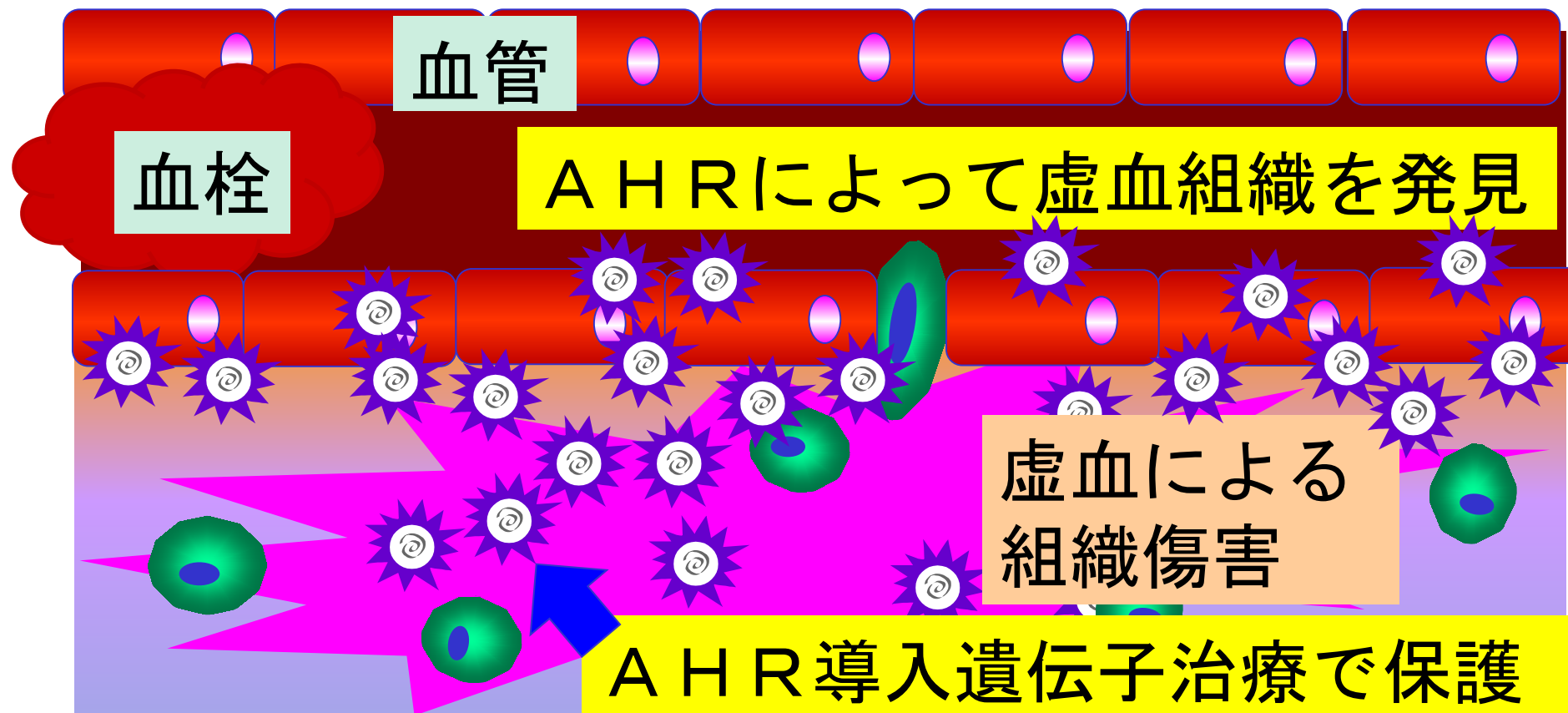
- 早期診断のための**簡便な**全血迅速診断キットの開発
- 脳梗塞など虚血性疾患・血栓症での実験データ取得により、治療効果判定のための**条件設定**
- モノクローナル抗体およびELISAキットの**精度向上**

企業への期待

- 脳梗塞の臨床検体を活用した共同研究
- 薄層クロマトグラフィー法を用いた
全血迅速診断キットの共同開発
- 血管を標的として限定されたタイミング
で効果を発揮させる、新たな発想に基づく
DDS開発

まとめ

虚血性疾患で短時間でのみ誘導されるAHR



☀ = AHR (内皮由来急性虚血反応性分子)

急性虚血・血栓症においてAHRが診断&治療に働く

本技術に関する知的財産権

1. 急性虚血性疾患の診断に有用

- 発明の名称: 急性虚血性疾患の診断薬
- 出願番号: 特願2007-230190、特許第4195492号
- 出願人: 岡山大学
- 発明者: 廣畑聡、臼井真一、草地省藏

2. 治療効果判定に有用

- 発明の名称: 再灌流療法の治療効果を判定する方法
- 出願番号: PCT/JP2009/069224、特許第5651890号
- 出願人: 岡山大学
- 発明者: 廣畑聡、臼井真一、草地省藏

3. 虚血血管を狙った遺伝子治療法の確立

- 発明の名称: 新規DNA断片およびその用途
- 出願番号: PCT/JP2009/051907、特許第5493231号
- 出願人: 岡山大学
- 発明者: 廣畑聡、二宮善文、草地省藏、オメル・ファルク・ハティホール

お問い合わせ先

**岡山大学 研究推進機構
産学連携・知的財産本部**

TEL: 086-251-8463

FAX: 086-251-8961

e-mail: cr-ip@okayama-u.ac.jp



Japan.

Committed
to SDGs