

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	フルオロキノロン系抗菌薬間での大動脈瘤・解離 リスクの相違
キーワード	① 大動脈瘤・大動脈解離、② フルオロキノロン系抗菌薬、③ オステオポンチン

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	イナダ コウシュン 稲田 紘舜
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	福岡大学 薬学部 応用薬剤学教室 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	福岡大学 薬学部 薬学疾患管理学教室 助教
プロフィール	福岡大学 薬学部 薬学科を卒業し、薬剤師免許を取得。 福岡大学大学院 薬学研究科 薬学専攻 博士課程に進学し、博士（薬学）を取得。 福岡大学 薬学部 応用薬剤学教室 助教として3年間勤務し、現在は同大学 薬学部 薬学疾患管理学教室 助教として勤務。

1. 研究の概要

フルオロキノロン系抗菌薬は、国内外で幅広い感染症に頻用されている。その一方でフルオロキノロン系抗菌薬には大動脈瘤、大動脈解離を引き起こす重大な副作用がある。このように重篤な有害作用である大動脈瘤、大動脈解離のリスクを上昇させることは極めて問題である。しかし、その発症機序については未だ不明な点も多い。そこで本研究では、大動脈瘤、大動脈解離の発症・増悪に関与しているリン酸化糖タンパク質オステオポンチン（OPN）に着目し、各フルオロキノロン系抗菌薬による OPN 発現を介した大動脈瘤、大動脈解離のリスクの相違を検討した。

2. 研究の動機、目的

フルオロキノロン系抗菌薬は薬物動態に優れ、組織移行性が良好であることから国内外で幅広い感染症に頻用されている。一方で、フルオロキノロン系抗菌薬の服用により、大動脈瘤、大動脈解離のリスクが上昇するとの臨床研究（Sonal Singh et al., 2017）やメタアナリシスの研究報告がある（Chien-Chang Lee et al., 2015）。さらに米国食品医薬品局および欧州医薬品局は、シプロフロキサシン（CPFX）、レボフロキサシン（LVFX）およびモキシフロキサシン（MFLX）の3剤が大動脈瘤、大動脈解離と強く関連していることを報告している。本邦の厚生労働省は、2019年に全てのフルオロキノロン系抗菌薬の重大な副作用に「大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがある」と追記するように製薬会社に添付文書の改訂を指示した。大動脈瘤の破裂や大動脈解離は突然発症するため、救命は極めて困難とされており、死亡率は非常に高い。

オステオポンチン（OPN）は血管平滑筋細胞やマクロファージなどから分泌されるリン酸化糖タンパク質である。主な機能として、腫瘍形成、骨リモデリング、免疫反応や生体防御がある。一方で、①腹部大動脈瘤（abdominal aortic aneurysm; AAA）患者の血中およびAAA病変部において OPN 発現が増加し、「OPN の血中濃度と AAA 増悪」に正の相関があること（Jonathan Golledge et al., 2007）、②AAA モデル動物の AAA 病変部で増加した OPN は、

Matrix metalloproteinases (MMPs)発現を増加させ、細胞外基質を分解させることにより、AAAを発症・増悪させること (Jun LI et al., 2016)、③血管平滑筋細胞においてOPNは、NADPH oxidase 4 (NOX4) の過剰発現、活性酸素種(ROS)産生によって増加すること (Weimin Yu et al., 2017)が報告されている。

幅広い感染症に有効とされるフルオロキノロン系抗菌薬が頻用されているにも関わらず、重篤な有害作用である大動脈瘤、大動脈解離のリスクを上昇させることは極めて問題である。しかし、フルオロキノロン系抗菌薬による大動脈瘤、大動脈解離の発症機序は不明である。そこで本研究では、CPFX、LVFXおよびMFLXを用いて培養マクロファージ (RAW264.7細胞)およびラット大動脈平滑筋細胞 (A7r5)におけるOPN発現を介した大動脈瘤、大動脈解離のリスクの相違を検討した。

3. 研究の結果

1. 培養マクロファージ (RAW264.7細胞)

RAW264.7細胞にCPFX、LVFXおよびMFLX (各 300 μM)を24時間処理し、ウエスタンブロット法によりOPNおよびNOX4タンパク発現を比較検討した。また、ROS Assay kitを用いてROS産生を評価した。

CPFX、LVFXおよびMFLX (各 300 μM) 24時間処理により、vehicleと比較してOPNタンパク発現を有意に増加させた (図1A)。またLVFXおよびMFLX処理により、vehicleと比較してNOX4タンパク発現を有意に増加させた (図1B)。さらにCPFX、LVFXおよびMFLX処理により、vehicleと比較してROS産生を有意に増加させた (図2)。

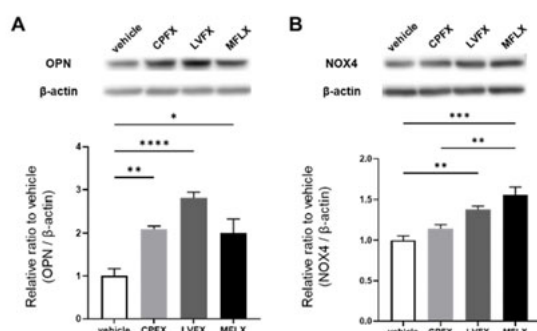


図1 培養マクロファージにおけるフルオロキノロン系抗菌薬によるOPN, NOX4の発現変化

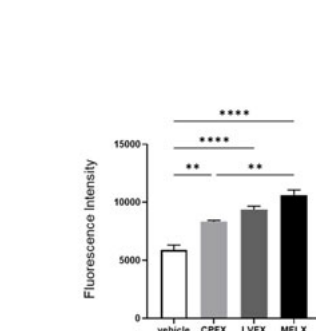


図2 培養マクロファージにおけるフルオロキノロン系抗菌薬によるROS産生

2. ラット大動脈平滑筋細胞 (A7r5)

同様の条件でA7r5に処理し、ウエスタンブロット法によりOPNおよびNOX4タンパク発現を比較検討した。LVFXおよびMFLX (各 300 μM) 24時間処理により、vehicleと比較してOPNタンパク発現を有意に増加させた (図3A)。また、LVFXおよびMFLX処理により、vehicleと比較してNOX4タンパク発現を有意に増加させた (図3B)。さらにMFLX処理は、CPFXおよびLVFXと比較してもNOX4タンパク発現を有意に増加させた。一方で、CPFXはOPNおよびNOX4タンパク発現を増加させなかった。

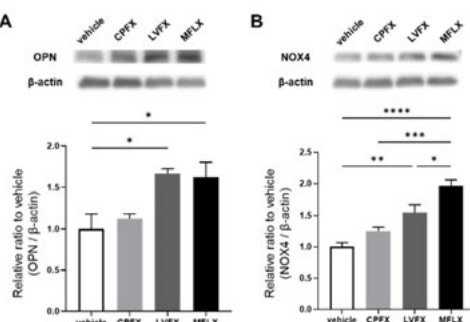


図3 ラット大動脈平滑筋細胞におけるフルオロキノロン系抗菌薬によるOPN, NOX4の発現変化

以上の結果より、マクロファージおよび血管平滑筋細胞において CPMX, LVFX および MFLX は NOX4 発現増加、ROS 産生によって OPN 発現を増加させることで大動脈瘤、大動脈解離の発症・増悪リスクを高める可能性がある。また CPMX, LVFX および MFLX で比較すると、MFLX が最も AAA リスクが高く、CPMX がリスクが低い可能性が示唆された。

4. 研究者としてのこれからの展望

私は学生時代から現在まで一貫して大動脈瘤、大動脈解離に関連した研究に従事してきました。現状、直接的に瘤を小さくしたり、解離を治す薬剤は存在せず、根本的な治療は手術しかありません。私は、これからも大動脈瘤、大動脈解離に関する基礎研究を続け、臨床応用へと繋がるような発見、さらには治療薬開発へと繋がるような発見を目指したいと思います。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、ご支援を賜りました日本私立学校振興・共済事業団の皆様、ご寄付いただきました関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

大動脈瘤、大動脈解離は突然発症し死亡率が高いこと、フルオロキノロン系抗菌薬は使用量の多い抗菌薬の1つであることを考慮しますと、本研究は将来、使用するフルオロキノロン系抗菌薬の適正な選択、さらにはフルオロキノロン系抗菌薬の服用による大動脈瘤、大動脈解離に関する予測・軽減・回避対策の構築が可能となり、本薬物の安全性と有効性のさらなる向上が期待できるものと考えております。

社会に貢献できるよう今後も真摯に研究に精進していきたいと存じます。