

論 文 内 容 要 旨

題目 A polo-like kinase inhibitor identified by computational repositioning attenuates pulmonary fibrosis

(コンピュータ上でのドラッグ・リポジショニングにより同定した PLK 阻害薬は肺線維化を抑制する)

著者 Takeshi Imakura, Seidai Sato, Kazuya Koyama, Hirohisa Ogawa, Takahiro Niimura, Kojin Murakami, Yuya Yamashita, Keiko Haji, Nobuhito Naito, Kozo Kagawa, Hiroshi Kawano, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa and Yasuhiko Nishioka

2023年6月2日発行

Respiratory Research に発表済み

Article number: Respiratory Research (2023) 24:148

DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02446-x>

内容要旨

特発性肺線維症は進行性の肺機能低下を特徴とする指定難病であり、新規治療薬の開発は急務である。しかし、新薬の開発には莫大な年月と費用が必要であり、その成功率も非常に低いのが現状である。

近年、新薬開発のための新たなアプローチとして、既存薬を当初想定していた疾患とは異なる疾患の治療薬として転用するドラッグ・リポジショニングが注目されている。さらに大規模な遺伝子データベースや薬剤データベースが一般に公開されるようになり、コンピュータ上でドラッグ・リポジショニングを行う *in silico* 解析が可能になった。しかし肺線維症の分野において、これらの技術は未だ十分に利用されていない。そこで本検討では、*in silico* 解析を用いた新規治療薬探索を行い、さらに生物学的実験による検証研究を行った。

最初にマイクロアレイデータベースにある特発性肺線維症患者と健常人の遺伝子データを比較し、発現変動遺伝子を同定した。これらの遺伝子変化を打ち消す効果が報告されている薬剤を、データベースから検索した結果、細胞周期制御リン酸化酵素 polo-like kinase (PLK) 1/2 に対する阻害薬、BI2536 を新規抗線維化薬として選出した。

経気管支的にブレオマイシンをマウスに投与し、ブレオマイシン誘発肺線維症モデルを作成した。同マウスモデルに PLK1/2 阻害薬を投与したところ、肺線

様式(8)

維化は抑制されたが、マウスの体重減少率と死亡率は悪化した。

その理由を検証するため、マウス肺組織検体で免疫組織化学染色を行った。その結果、 α -SMA 陽性細胞において主に PLK1 の、pro-SPC 陽性細胞において主に PLK2 の発現が確認された。また、マウス肺組織から線維芽細胞と肺胞上皮細胞を単離し、PLK 発現の比較を mRNA レベルで行ったところ、肺線維芽細胞では PLK1 発現が高く、肺胞上皮細胞では PLK2 発現が高かった。

これらの結果から、肺胞上皮細胞における PLK2 阻害が生体に対する悪影響を及ぼしている可能性を考え、選択的 PLK1 阻害薬である GSK461364 の効果を肺線維症モデルマウスで検証した。その結果、GSK461364 はマウスの体重減少率と死亡率を悪化させることなく、肺線維化を抑制した。マウス肺組織検体を用いた免疫組織化学染色では、PLK1/2 阻害薬投与が肺線維芽細胞と肺胞上皮細胞の両方の増殖を抑制した一方で、選択的 PLK1 阻害薬投与は肺線維芽細胞の増殖のみを抑制したことが明らかになった。

次に、肺線維化病態に関わる成長因子が PLK 発現に及ぼす影響について検討した。その結果、mRNA レベルとタンパク質レベルのいずれにおいても、成長因子の添加は、マウス初代培養肺線維芽細胞において PLK1 発現のみを増加させ、肺胞上皮細胞株においては PLK2 発現のみを増加させた。さらに、 $[^3\text{H}]$ -チミジン取り込み法を用いて、細胞増殖に対する PLK 阻害の影響を検討した PLK1/2 阻害薬投与が肺線維芽細胞と肺胞上皮細胞株の増殖をともに抑制した一方で、選択的 PLK1 阻害薬は肺線維芽細胞の増殖のみを抑制した。

以上のように本研究では、*in silico* 解析で選出した PLK1/2 阻害剤 BI2536 の抗線維化効果について検討を行ったが、検証の結果、PLK2 阻害が肺胞上皮細胞の増殖阻害を介して生体に悪影響を及ぼすことが示唆された。検証を進めた結果、選択的 PLK1 阻害剤 GSK461364 の有用性が示され、PLK1 が肺線維症における有力な新規治療標的因子であることが示唆された。また、*in silico* 解析は新規治療薬探索の方法として有用だが、生物学的実験による検証研究を行うことが重要であると考えられた。