

マルファン症候群における解離性大動脈瘤予防薬の開発及び事業化  
 東北大学大学院歯学研究科 口腔修復学講座 歯科保存学分野  
 齋藤正寛

**(研究成果)** マルファン症候群 (MF) は、微細線維と呼ばれる弾性機能を司る細胞外マトリックス成分の機能不全を原因に致死性の解離性大動脈瘤を発症する致死性の結合組織疾患である。MFは遺伝病であるにも関わらず、3~5千人に1人と高い割合で発病し、日本国内でも2万5千人~4万1千人の近くの患者がいると考えられている (Miyairi et al, Int. Heart J 2013)。これまでMF症候群の患者には延命に必要な薬物療法と人工血管置換手術に加え、妊娠、激しい運動の回避、極度の近視などのライフスタイルに制限があり、これらを改善する新たな治療技術の開発が切望されている。特に解離性大動脈瘤の患者は、破壊が進行している大動脈の幅が5cmになると生命に危険を及ぼす可能性が高くなるため、人工血管置換手術を受けることになる。これまでMFの治療に関して、薬物療法と外科手術で正常の人なみに寿命を延長すること可能になったが、完全に抑制する事は出来なため、再外科治療を余儀なくされる事が多い。このMFで発病する解離性大動脈瘤の進行を止めるためには、微細線維を再生する予防治療技術を開発する必要がある。これまで研究代表者の齋藤は、歯を支える歯周組織から微細線維を再生するADAMTSL6βを偶発的に発見した。このADAMTSL6βは微細線維の重合を促進する作用があり、また歯周組織内で壊された微細線維を再生する事が出来る (図1)。(Saito et al, J Biol Chem. 2011)。このように**研究代表者は、歯科領域で発見されたADAMTSL6βをMFにおける解離性大動脈瘤の予防治療を目的とした生物製剤の開発**

**を目指している (Saito et al Expert Opin. Biol. Ther. 2012)。**

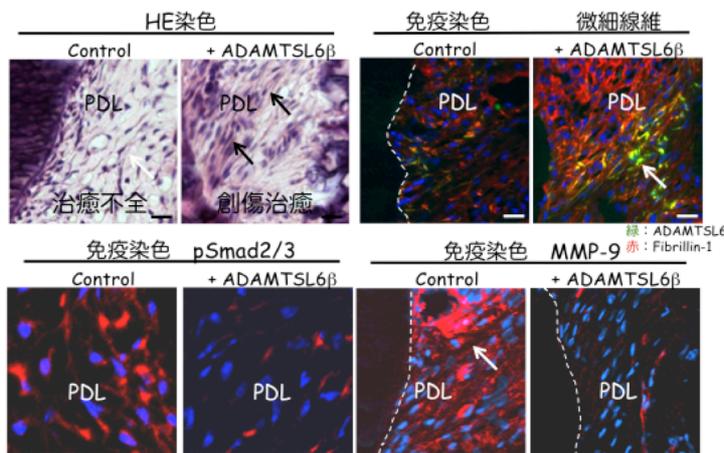
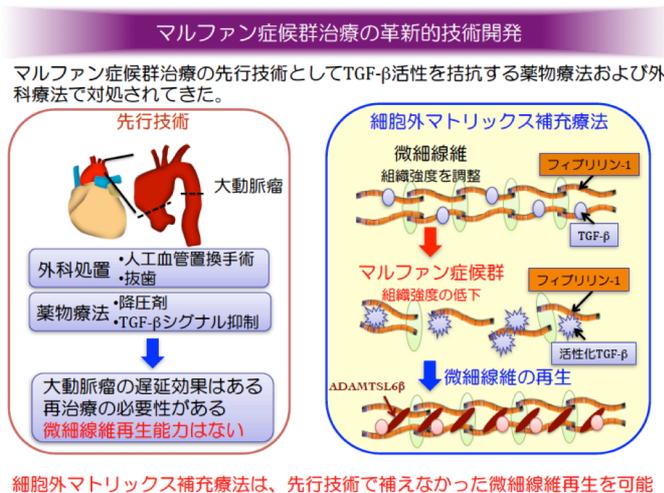


図1: ADAMTSL6βタンパク質製剤による創傷治癒効果

ADAMTSL6βシートを、MFSの歯周炎モデルに局所投与し、治療効果を組織学的に解析した。非投与群(Control)と比較してADAMTSL6βシート投与群(+ADAMTSL6β)では、創傷治癒(左上)、微細線維の回復(右上、矢印)、結合組織破壊を誘導するTGF-βシグナル(左下)とMMP-9(右下)の活性化を抑制した。

**(独創性・新規性)** これまで MF 治療の先行技術として、降圧剤を用いた薬物療法と人工血管置換手術による外科処置で対応されてきた。これらの治療技術で MF の QOL は改善したが、再手術になるケースが多く、患者への負担軽減のためにも微細線維再生する治療技術の開発が求められてきた。歯周炎治療薬においても、組織修復を誘導する異種動物由来のタンパク質製剤が利用されているが、確実に組織修復を行える薬剤は開発されていない。**研究代表者が提唱する ADAMTSL6β製剤は、先行技術では成し得なかった MF の解離性大動脈瘤を予防する独創性の**



**高い研究であり、また MF の治療に適した新規の技術と言える。これらの技術は MF の歯周病治療で用いる「歯周炎治療用組成物」として特許を既に取得しており、解離性大動脈瘤への応用研究も既に開始している (図2)。**