

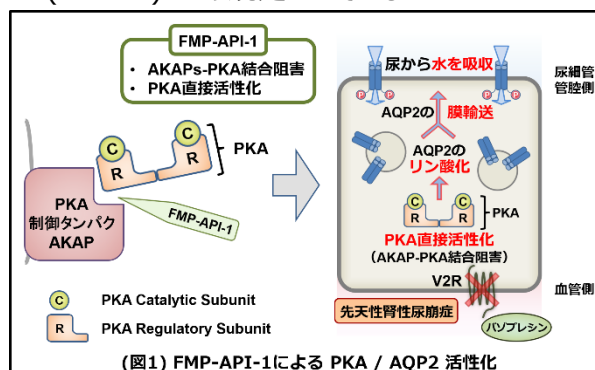
研究助成 2018 – 生活習慣病領域 – 研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	東京医科歯科大学 茨城県腎臓疾患地域医療学講座
氏 名	安藤 史顕
研究テーマ	新規 PKA 活性制御法による肥満症治療法の開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

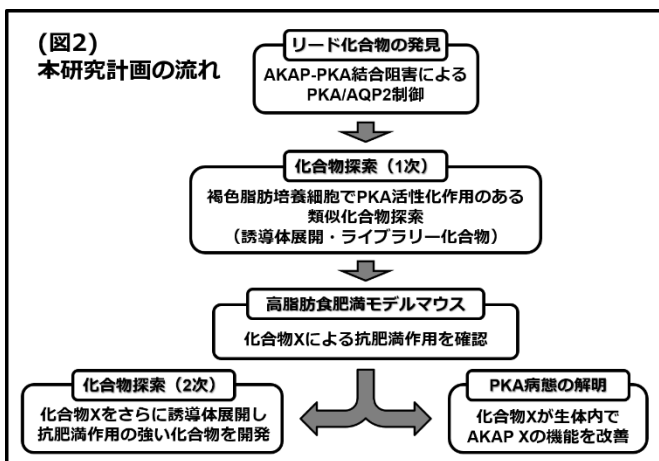
日本をはじめとする先進諸国は飽食の時代を迎え、交通機関の発達など利便性の向上により運動量が減少していることから、容易に肥満や生活習慣病を患う脅威にさらされている。肥満は種々の疾患の危険因子であり早期に治療介入することが望ましいが、一方で汎用可能な治療薬は無いのが現状である。本研究では、Protein Kinase A (PKA)に直接作用する新しい創薬基盤を構築し、肥満症の治療法開発を目指す。

我々は、先天性腎性尿崩症における PKA 機能の解明と治療法開発を行ってきた。腎臓集合管において尿濃縮を制御する AQP2 水チャネルはバソプレシン/cAMP/PKA シグナルにより活性化されるが、cAMP を介さずに PKA/AQP2 を直接活性化できる低分子化合物を発見した（図 1）。PKA の活性と細胞内局在は、PKA のアンカータンパクである A-kinase anchoring proteins (AKAPs)により規定されている。AKAPs と PKA Regulatory subunits (PKA-R) の結合を阻害する低分子化合物 FMP-API-1/27 は腎臓集合管の PKA 活性を直接上昇させ、マウス腎臓の AQP2 を強力に活性化した。PKA はユビキタスに発現しているが、臓器・細胞により発現する PKA のサブユニットや局在のパターンが異なるため、我々は標的的特異的に PKA 活性を制御可能な化合物を開発できると考えている。



(図1) FMP-API-1による PKA / AQP2 活性化

褐色脂肪細胞における PKA の活性化は熱産生効果をもたらすことから抗肥満の治療標的となっている。そこで、褐色脂肪培養細胞を用いて、リード化合物 FMP-API-1/27 を誘導體展開した化合物や類似構造を持つ化合物をライブラリーから抽出し、スクリーニングを行った。その結果、褐色脂肪培養細胞の PKA 基質（HSL, Perilipin, CREB など）をリン酸化し、熱産生に重要な Ucp-1 発現量を増加させる化合物 X を同定した。褐色脂肪の PKA を活性化する既存薬としてアドレナリン受容体作動薬（ミラベグロン）が着目されているが、脂肪細胞への特異性の低さから心拍数増加や血圧上昇などの副作用を生じることが臨床応用への課題となっている。化合物 X は、高脂肪食肥満モデルマウスにおいて、血圧を上昇させることなく抗肥満効果を発揮することができた。高脂肪食マウスの褐色脂肪においてはミトコンドリア構造の破綻を認め、化合物 X を投与することによりミトコンドリア機能が劇的に改善し、特に AKAP X に結合する PKA がその病態に関わると考えられた。今後、AKAP X に着目した肥満病態の解明とより活性の高い治療薬の開発を行う予定である（図 2）。



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年11月	ASN Kidney Week 2019、Ando F, Yui N, Mandai S, Isobe K, Mori T, Susa K, Nomura N, Sohara E, Rai T, Uchida S. Derivatives of FMP-API-1/27 Robustly Activate AQP2 Water Channels Independently of Vasopressin.
2	2019年6月	第54回日本小児腎臓病学会学術集会、安藤 史顕、内田 信一、先天性腎性尿崩症の新規治療薬の開発。
3	2019年6月	第62回日本腎臓学会学術総会、安藤 史顕、磯部 清志、森 崇寧、須佐 紘一郎、野村 尚弘、蘇原 映誠、頼 建光、内田 信一、PKA 活性化薬の開発と先天性腎性尿崩症治療への応用。
4	2019年4月	第30回日本医学会総会 2019 中部、安藤 史顕、AQP2 水チャネルの病態生理機能の解明と先天性腎性尿崩症の治療法開発。
5	2019年1月	第29回 バゾプレシン研究会、安藤 史顕、先天性腎性尿崩症の新規治療薬の開発。
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		