

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療  
実現のための技術創出」

平成 26 年度採択研究代表者

H26 年度 実績報告書
-----------------

新藤 隆行

信州大学大学院医学系研究科  
教授

生理活性因子の情報制御システムに基づく革新的な医薬品の創出

## § 1. 研究実施体制

### (1)「新藤」グループ

① 研究代表者:新藤 隆行 (信州大学大学院医学系研究科、教授)

② 研究項目

- ・RAMP システムによる生体内の恒常性維持とシステム間の相互連携の解明と創薬への展開
- ・RAMP を標的とした心血管、代謝系治療薬の開発
- ・RAMP を標的としたがん、眼内血管新生病治療薬の開発
- ・RAMP を標的とした自己免疫性疾患治療薬の開発

### (2)「横山」グループ

① 主たる共同研究者:横山 茂之 ((独)理化学研究所横山構造生物学研究室、上席研究員)

② 研究項目

- ・RAMP タンパク構造解析に基づく低分子化合物の作成と創薬への応用

### (3)「村田」グループ

① 主たる共同研究者:村田 敏規 (信州大学医学部、教授)

② 研究項目

- ・RAMP を標的とした眼内血管新生病治療薬の開発

## § 2. 研究実施の概要

生体は生体内恒常性維持のために、精巧な「情報伝達因子と「情報制御のシステム」を構築しており、それらの機能不全や破綻は、様々な疾患の発症につながる。中でも液性生理活性因子は、全身の様々な細胞・臓器で産生され、生体内の恒常性維持とシステム間の相互連携における情報伝達因子の役割を果たしている。

我々は、これまで循環系調節ホルモンとされてきたアドレノメデュリン(AM)が、エネルギー代謝や、小胞体ストレス制御などにより、各細胞や臓器の恒常性そのものに必須の因子であることを明らかとした。一方で、情報の受信側の細胞・臓器では、「RAMP システム」が、インプットとしてもたらされた生理活性因子の情報を巧妙に情報処理、翻訳を行うことで、アウトプットとしての生理機能の多様性を生み出すことを発見した。すなわち RAMP1 は神経系、RAMP2 は血管・代謝系、RAMP3 は免疫系の恒常性を主として制御している(図)。我々は、RAMP は治療標的分子として有望と考え、RAMP を標的分子とした治療薬開発に関して複数の国際特許を取得している。

本研究では、「RAMP システム」による生体内の恒常性維持とシステム間の相互連携の研究成果を元に、創薬に展開することを目的とする。特に、RAMP システムに対するヒト型化抗体や低分子化合物などを応用し、「生理活性因子の情報制御システム」に人為的に介入、操作することで、①メタボリックシンドロームと生活習慣病 ②動脈硬化症とその合併症 ③がんや糖尿病網膜症などの血管恒常性破綻病態 ④自己免疫性疾患などの難治性疾患に対する医薬品を創出する。

特に本年度は、研究開始年度にあたり、これまでに得られている RAMP タンパク立体構造解析データの情報に基づく低分子化合物作成の戦略立案を行うと共に、抗ヒトRAM2 モノクローナル抗体の作成、各 RAMP サブアイソフォームを治療標的とする上での Proof of Concept (POC)とするための病態モデルの解析を進めた。

今年度の代表的な原著論文は下記の通りである。

Yamauchi A, Shindo T. et al.  
Functional differentiation of RAMP2 and RAMP3 in their regulation of vascular system  
J Mol Cell Cardiol. 77 :73-85. 2014

Igarashi K, Shindo T.  
Pathophysiological roles of adrenomedullin-RAMP2 system in acute and chronic cerebral ischemia  
Peptides.62 21-31.2014

Toriyama Y, Shindo T.  
Pathophysiological function of endogenous calcitonin gene-related peptide in ocular vascular diseases  
Am. J. Pathol. 2015 in press

