

## 「メタボ」にアドレノメデュリンが有望か？：信大新藤教授

信州大学大学院医学系研究科の新藤隆行教授（臓器発生制御医学講座）は10月29日、S&A研究所主催、ファルマ・マーケティング・サーベイ研究所後援のセミナーで、血管分泌物質アドレノメデュリン（AM）の治療応用への展望について講演。AMについての研究成果が、メタボリックシンドロームや虚血性疾患などの生活習慣病治療薬への応用に大きな強い可能性を持っているとの見解を示した。

AMは、血管をはじめ全身の組織で広く分泌されている52個のアミノ酸からなるペプチド。もともとは血管拡張物質として発見された物質だが、同教授らのグループは、遺伝子操作マウスでの検討から、AMに①血管新生促進作用とともに血管構造安定化作用があること②血管保護、臓器保護作用があることを発見し、さらに、AMの作用は、3種類のRAMP（Receptor Activity Modifying Protein：受容体活性調節タンパク）により調節されていることを見出した。同教授らの技術は、虚血性疾患やメタボリックシンドロームを対象とした治療薬開発の基盤技術とするのが目的。

新藤教授は、AMノックアウトマウスおよびRAMP2ノックアウトマウスでは、共に正常な血管が形成されず、全身性の著明な浮腫を認め、血管が不安定な状態を呈するなどの知見を報告した。AMは、血管拡張、血管平滑筋弛緩、気管支拡張、腎血流増加、抗酸化作用など多岐にわたる生理作用を持つが、その血管拡張作用を応用すれば肺高血圧症の治療、AMの心筋収縮力増加・ナトリウム排泄促進作用を応用すれば心不全の治療、AMの血管新生作用を応用すれば、虚血性疾患の治療、AMの抗酸化ストレス作用・抗炎症作用・血管臓器保護作用を応用すればメタボリックシンドロームに伴う血管、臓器障害などへの治療薬の可能性

を持つ。

しかし、新藤教授は、AMの薬剤への応用を考えた場合、①血中半減期が短い（治療効果持続時間が短い。慢性治療薬として適切でない）②ペプチドのため製造コストが高い③AM受容体本体は7回膜貫通型タンパクのため受容体構造解析から医薬探索は困難—の観点から、慢性疾患への応用のためには、ドラッグデリバリーシステムの最適化や、AMに代わる半減期の長い低分子化合物の開発や最適化が必要なことに言及した。

新藤教授は、具体的な製品化については現在、製薬化に向けて基盤技術を積み重ねている段階であるとしたうえで、大手製薬企業との提携が必要との認識を示し「興味のある製薬メーカーとの接触を手探りしている状況」と説明している。

同シンポジウムにおいて基調講演を行った東京大学医学部の藤田敏郎教授（腎臓・内分泌内科）は、AMの持つ強い抗酸化作用に言及、メタボリックシンドロームの本態はインスリン抵抗性の悪化にあるとして、それが脂質代謝異常、高血圧、耐糖能異常を生じさせ、結果的に心血管イベントにつながると指摘した。BMIが増えると脂肪細胞中の酸化ストレスが増加、酸化ストレスがインスリン抵抗性の亢進を招くことがマウスの実験で証明されたと報告。アドレノメデュリンを欠損したモデルマウス（AMノックアウトマウス）では、インスリン抵抗性メタボリックシンドロームを呈することが分かったという。AMノックアウトマウスに抗酸化薬テンポールを投与したところ、インスリン抵抗性が改善したと説明。その点からAMは新たな抗酸化薬と考えられ、今後、AMの薬剤化で早期投与することによって心筋梗塞や糖尿病予防、あるいは臓器保護に役立つ可能性があるとの期待を寄せた。