

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	新しい血管統合機構に基づく、慢性臓器障害治療薬の開発
研究機関・部局・職名	信州大学 大学院医学系研究科 教授
氏名	新藤 隆行

## 【研究目的】

慢性臓器障害は、高齢者の健康寿命を著しく悪化させる最大の原因であり、急速に未曾有の高齢化社会へと突入しつつある我が国においては、その対策が大きな課題である。病気のメカニズムに注目すると、慢性臓器障害は生体内恒常性維持のための調節システムの異常と、その修復過程の破綻状態と考えられる。この恒常性維持において中心となるのが、血管と、ペプチド性因子などからなる生体内生理活性分子である。慢性臓器障害の病態把握と新規治療戦略のためには、生体内生理活性分子による血管と各臓器の恒常性維持のメカニズムの包括的な解析を進め、病態の本質を個体レベルで理解することが不可欠である。

我々は、血管が自ら作り出し、体中を循環している生理活性ペプチド、アドレノメデュリン(AM)に注目した。我々は、AMが、血管構成細胞の生存や恒常性を維持する上で重要な役割を果たしており、更に、受容体活性調節タンパク RAMP が、AMの生理機能を制御していることに着目した。本研究では、AMやRAMPの遺伝子改変マウスなどを用いて、AM-RAMPシステムの血管や各臓器の恒常性維持のメカニズムを解明し、その研究成果を慢性臓器障害の治療応用へと展開する事を目的とした。

## 【総合評価】

<input type="checkbox"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="checkbox"/>	十分な成果が得られていない

## 【所見】

## ① 総合所見

SCOT 技術を導入し、細胞系列特異的な遺伝子改変マウスの作出、生活習慣病モデル動物との多重ミュータントマウスの作成及び RAMP 各サブアイソフォーム特異的な遺伝子改変マウスを作出し、さらに小動物用 MRI, 超音波装置およびオメガウェーブなど新規イメージング技術の導入により機能解析を実施した。一定の成果が得られているが、ブレークスルーとなる成果は見られていない。オミクス解析による疾患ターゲットの網羅的解析は、上記遺伝子改変マウスにおける心臓や血管の DNA マクロアレ

イ、プロテオーム解析を実施し、心筋ミトコンドリア関連因子及び細胞周期関連因子・細胞骨格・細胞接着関連因子の変化を見出している。治療薬開発のため、RAMP の構造解析を行い、RAMP と受容体の結合部を明らかにし、RAMP 結合化合物のスクリーニング系を構築した。また、RAMP 遺伝子をヒト型に置換したマウスの作出、RAMP 特異的抗体を作成し、低分子化合物探索の基盤を確立したことは本事業の成果として評価される。

## ② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

- 1) 各種 RAMP 遺伝子改変マウスの作成は、順調に進捗しており新規イメージング技術を用いての機能解析、DNA、プロテオーム解析も実施され、ほぼ所期の目標は達成されている。
- 2) オミクス解析による疾患ターゲット分子の網羅的解析も概ね順調にすすめられており、一定の成果が得られている。
- 3) 治療薬開発に関しては、RAMP 構造解析を終了し RAMP 総合化合物のスクリーニング系を構築した。リード化合物の抽出はまだであるが、所期の目標は概ね達成できたと評価できる。

## ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

AM-RAMP 系の研究に重要な遺伝子改変動物を作成し、AM-RAMP 系の生体内機能解析において先進性・優位性があるが、ブレークスルー成果とは考えられない。オミックス解析から得られたミトコンドリア機能調節にかかわる知見は目的外の成果といえる。

## ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

遺伝子改変マウス作成技術 S C O T や新規イメージング技術については関連分野への寄与が期待されるが、AM-RAMP 系の病態生理学的意義が確定的でなく、創薬ターゲット探索という目標が達成されていない現状では社会的・経済的な課題の解決への波及効果は見込まれない。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究計画・実施体制はおおむね適切に企画・実施されたと考えられる。中間評価における指摘事項についても適切に対応されており、オミックス解析による疾患ターゲット分子の解析及び創薬ターゲットの探索については著しい進捗が認められる。成果の論文発表や国民との科学・技術対話も積極的に行われており、科学・技術対話も一般向けのワークショップや公開セミナーの他、研究室見学ツアーなど積極的に実施されており評価できる。知財に関しては2012年に2件特許申請しており、知的財産権を取得している。