

課題番号: **LS053**  
助成額: 152百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日  
～平成 26 年 3 月 31 日

# 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

新藤 隆行 信州大学大学院医学系研究科 教授  
Takayuki Shindo



専門分野  
循環病態学

キーワード  
分子血管病態学 / 分子心臓病態学 / 内分泌学 /  
腎臓学 / 高血圧学 / アドレノメデュリン / RAMP

WEB ページ  
<http://www.7a.biglobe.ne.jp/~shindo/>

## 研究背景

心不全、腎不全、肝不全などの「慢性臓器障害」は、体内の各臓器の働きが慢性的に悪くなった状態であり、いったん進行すると治療が難しくなる。各臓器の恒常性維持において、血管は中心的な役割を果たしている。我々は血管の恒常性維持のメカニズムを解明し、慢性臓器障害の治療法開発に展開することを考えた。

## 研究の特色

我々は、生理活性ペプチド、アドレノメデュリン (AM) が、血管の恒常性を維持する上で重要な役割を果たしており、AM の受容体への結合タンパクである RAMP が、AM の機能を制御していることを見出した。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 系の全貌を明らかにすることを目的とした。

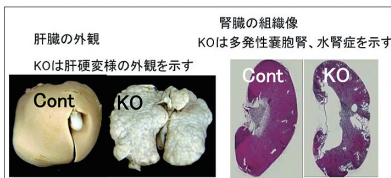
## 実績

代表論文: Circulation, 227(7):842-53, (2013)  
受賞: 平成 26 年度 博慈会タ・ピンチ賞 (2014 年 2 月)  
新聞: 中日新聞「血管の健康保つタンパク質」(2013 年 2 月 16 日)、医療タイムス「RAMP2 の破壊 臓器不全もたらす」(2013 年 3 月 1 日)、信濃毎日新聞「2 種類のタンパク質臓器正常に保つ働き」(2013 年 2 月 16 日)、市民タイムス「慢性臓器不全治療に光」(2013 年 2 月 16 日)、長野日報「血管維持するタンパク質の仕組み解明」(2013 年 2 月 16 日)  
TV: NHK ニュース「病気を招くタンパク質 働き解明」(2013 年 2 月 15 日)

## 研究成果

### 血管特異的 RAMP2 ノックアウトマウスの樹立

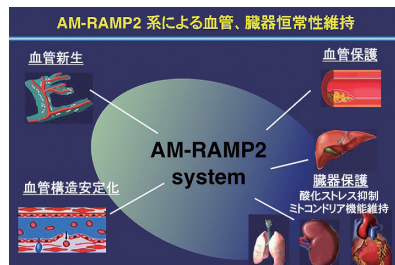
血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウスは、血管の発生異常により、胎生期にほとんどの個体が死亡した。一方で、一部のマウスは成体まで生き残るが、重度の血管炎を自然発症した。さらに加齢に伴い、酸化ストレスの亢進と臓器内線維化の進展を認め、病変は血管だけに限定されず、心肥大・肝硬変・水腎症などの臓器障害が自然発症した。この結果から、AM-RAMP2 系は、血管の発生段階だけでなく、成体の血管恒常性維持にも必須であることがはじめて明らかとなった。



血管の RAMP2 を欠損したマウス(KO)では臓器障害が自然発症することを発見。

### AM-RAMP2 系による血管、臓器恒常性維持機構

AM-RAMP2 系は、全身のほとんどの細胞に存在する。本研究では、各細胞・臓器特異的のノックアウトマウスの検討から、AM-RAMP2 系が、各細胞・臓器のエネルギー代謝、酸化ストレス、小胞体ストレスなどを直接制御していることを見出した。



AM-RAMP2 系による血管、臓器恒常性維持のメカニズムを解明。

## 2030 年の応用展開

AM-RAMP 系の様な生体内の恒常性を制御するシステムを統合的に理解し、人為的に介入、操作することで、新しい創業のパラダイムになる。様々な生活習慣病に伴う慢性臓

器障害に対し、新しい治療の道を拓き、ライフ・イノベーションに繋がることが期待される。