

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：17601  
 研究種目：基盤研究(B)（一般）  
 研究期間：2018～2020  
 課題番号：18H02810  
 研究課題名（和文）新規アドレノメデュリン誘導体を循環器疾患治療薬として開発するための基礎研究

研究課題名（英文）Basic study of novel adrenomedullin derivatives to develop as a pharmaceutical drug of cardiovascular diseases

研究代表者  
 北村 和雄（KITAMURA, KAZUO）  
 宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：50204912  
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：アドレノメデュリン（AM）は本研究代表者が発見した強力な降圧作用を有した重要な生理活性ペプチドである。我々は月1～2回の皮下投与で治療薬として実用化可能な新規AM誘導体（PEG化AM）を発明し、循環器疾患治療薬としての可能性を検討した。AM受容体に対する作用はAMとPEG化AMは同等であった。PEG化AMをラットに単回投与した時は急性の降圧効果はほとんどなかった。しかし、PEG化AMは治療抵抗性高血圧症モデルでは有意な血圧上昇の抑制が認められた。また、脳血管性認知症モデルでも明確な薬効が認められた。PEG化AMは循環器疾患治療薬として開発できる可能性が明らかになった。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

アドレノメデュリン（AM）はわが国で発見された重要な生理活性ペプチドであり、循環器疾患治療薬として有望である。しかし、ペプチドであるため半減期が短く、経静脈持続投与が必要なため利便性が悪い。本研究では研究代表者が発見したPEG化AMの循環器疾患治療薬としての基礎的研究を行った。PEG化AMが慢性心不全・難治性高血圧や脳血管性認知症の治療薬として有望であることが明らかになった。PEG化AMが将来循環器疾患の治療薬として実用化されれば、高齢化社会でさらに増加する循環器疾患の制圧にもつながら、医学の発展ばかりでなく医療の発展にも貢献できるため社会的な意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：Adrenomedullin (AM) is a possible drug for cardiovascular disorders. We have developed a PEGylated AM derivative (PEG-AM) for clinical application because AM has a short half-life in the blood. We assessed the in vitro and in vivo activities of PEG-AM. The PEG-AM activated the AM receptors, in the similar manner to those of native AM, and the addition of PEG did not influence the receptor selectivity. The acute hypotensive effect of PEG-AM was much weaker than AM after bolus injection in rats. However, single subcutaneous injection of PEG-AM inhibited blood pressure increase in spontaneously hypertensive rats which were loaded with high salt diet. In four-vessel occlusion model rats, which exhibit vascular dementia, a single subcutaneous injection of PEG-AM reduced the escape latency in the hidden platform test. PEG-AM is a possible candidate compound for the treatment of cardiovascular diseases.

研究分野：循環器内科

キーワード：アドレノメデュリン（AM） PEG化AM AM誘導体 高血圧症 心不全 脳血管性認知症 AM受容体 c AM<sub>p</sub>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アドレノメデュリン(AM)は本研究代表者等が発見した強力な降圧作用をはじめ多彩な作用を有した重要な生理活性ペプチドである(BBRC 192, 553-560, 1993)。その後の研究で、循環器疾患や炎症性疾患ではAMの産生が増加し、AMが抗炎症・臓器保護因子として作用していることを見出した。実際に炎症性腸疾患モデル動物での薬効ばかりでなく、難治性潰瘍性大腸炎患者にAMを投与すると顕著な腸管粘膜再生がみられ、寛解に導入できる。これらの成果を基盤として医師主導治験が実施中であり、Phase Iが終了し平成29年からPhase IIaを実施中であった。

AMは炎症性腸疾患で劇的な効果が認められ、内在性ペプチドであるため既存薬と比較して副作用が少なく安全性が高いが、半減期が短く入院下での持続静注が必要なため治療薬としての利便性が悪い。我々はAMのN末に高分子PEGを結合させたPEG化AM誘導体を発明した。本PEG化AM誘導体はAM受容体に対する活性を失わずに血中半減期を著明に延長し、月に1~2回の皮下投与で循環器疾患治療薬や炎症性疾患治療薬として開発可能な物質であることが考えられた。

### 2. 研究の目的

アドレノメデュリン(AM)は本研究代表者が発見した強力な降圧作用を有した循環調節に重要な生理活性ペプチドである。その後の研究で、循環器疾患や炎症性疾患ではAMの産生が増加し、AMが抗炎症・循環器保護因子として作用していることを見出した。しかし、AMはペプチドであるため、半減期が短く治療薬として臨床応用するためには経静脈持続投与が必要であり、循環器疾患治療薬として実用化されるのが困難であった。最近、我々は月1~2回の皮下投与で循環器疾患や炎症性疾患の治療薬として実用化可能な新規AM誘導体(PEG化AM誘導体)を発明して、特許申請を行った。本研究ではPEG化AM誘導体の循環器疾患治療薬としての実用化を目指す基盤的研究を推進する。

具体的には次の3テーマで研究を実施する。

- 1) PEG化AM誘導体の各種細胞への作用と作用機序の検討
- 2) PEG化AM誘導体の血行動態に対する効果
- 3) 循環器疾患モデル動物でのPEG化AM誘導体の有用性

### 3. 研究の方法

本研究ではPEG化AM誘導体を循環器疾患治療薬として臨床応用するための、基礎的研究を行った。具体的には次の3つのサブテーマで研究を推進する。

- 1) PEG化AM誘導体の各種細胞への作用と作用機序の検討

PEG化AM誘導体はAMと同様の受容体を介して、同様の作用機序で効果を発揮すると考えられるが、PEG化されたことでAM受容体に対する作用や、各種細胞に対する作用がAMとは異なっている可能性がある。AM受容体を安定発現している細胞や各種培養細胞に対するAMとPEG化AM誘導体の作用と作用機序を明確にする。

- 2) PEG化AM誘導体の血行動態に対する効果

AMは単回投与した時は急速な降圧効果を惹起するが、PEG化AM誘導体は降圧効果が緩徐で投与後10日目でも有効血中濃度が存在する。無麻酔・無拘束の条件で循環動態を観察できるテレメトリーシステムを用いて、PEG化AM誘導体をラットに投与した時の血行動態を明らかにする。また、各種循環調節因子への影響についても明らかにする。

### 3) 循環器疾患モデル動物での PEG 化 AM 誘導体の有用性

PEG 化 AM 誘導体の治療薬としてターゲットになる疾患としては、治療抵抗性高血圧症、慢性心不全、脳血管性認知症等を想定しているが、これらの疾患のモデル動物を用いた実験的治療を行うことで薬効を証明し、薬効を発揮する機序について明らかにしたい。

## 4. 研究成果

アドレノメデュリン(AM)は本研究代表者が発見した強力な降圧作用を有した循環調節に重要な生理活性ペプチドである。我々は月 1~2 回の皮下投与で循環器疾患や炎症性疾患の治療薬として実用化可能な新規 AM 誘導体(PEG 化 AM)を発明した。本研究では PEG 化 AM の循環器疾患治療薬としての実用化を目指す基盤的研究を次の 3 つのサブテーマで研究を推進し、次のような成果を得た。

### 1) PEG 化 AM の各種細胞への作用と作用機序の検討

PEG 化されても、AM 受容体に対する反応性や時間依存性、拮抗薬の効果等は AM と PEG 化 AM は受容体の親和性が弱くなっていることを除くと同等であることが明らかになった。このことから受容体に対する作用は AM と PEG 化 AM で同等の効果を示すことが考えられた。

### 2) PEG 化 AM の血行動態に対する効果

無麻酔・無拘束の条件で循環動態を観察できるテレメトリーシステムを用いて、PEG 化 AM をラットに投与した時の血行動態を明らかにした。予想と異なり、血中 PEG 化 AM は AM より 1000 倍以上も高くなるのに、降圧効果はほとんどないことが明らかになった。AM の血管拡張性の降圧効果は血管内皮を通過して平滑筋に到達して血管拡張を起こすことが主要な機序を考えられた。

### 3) 循環器疾患モデル動物での PEG 化 AM の有用性

PEG 化 AM の降圧効果は弱かったが、治療抵抗性高血圧症モデルでは有意な血圧上昇の抑制が認められた。また PEG 化 AM の単回皮下投与により、脳血管性認知症モデルでも明確な薬効が認められた。さらに、炎症性疾患のモデル動物でも PEG 化 AM の単回皮下投与により有用性が確認された。特に、PEG 化 AM は大量投与しても副作用となる急激な降圧はなく、炎症を抑制する作用は認められたことから、炎症が関与する循環器疾患の臓器障害の予防・治療薬として開発できる可能性が明らかになった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kuroishi Nobuko, Nagata Sayaka, Akashi Emiko, Ashizuka Shinya, Kato Johji, Yamasaki Motoo, Kitamura Kazuo	4. 巻 26 (5)
2. 論文標題 Development of a novel human adrenomedullin derivative: human serum albumin-conjugated adrenomedullin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 479-484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagata Sayaka, Fukuda Akihiro, Kikuchi Masao, Sato Yuji, Nagatomo Masanao, Aburaya Junko, Fujimoto Shouichi, Kitamura Kazuo	4. 巻 26
2. 論文標題 Development of a novel AlphaLISA ImmunoAssay for Big angiotensin 25	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 479 ~ 484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13845	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kita Toshihiro, Ashizuka Sinya, Kanai Takanori, Motoya Satoshi, Hirai Fumihito, Nakase Hiroshi, Moriyama Tomohiko, Nakamura Masanao, Suzuki Yasuo, Kanmura Shuji, Kobayashi Taku, Ohii Hidehisa, Nozaki Ryoichi, Mitsuyama Keiichi, Yamamoto Shojiro, Inatsu Haruhiko, Watanabe Koji, Hibi Toshifumi, Kitamura Kazuo	4. 巻 56
2. 論文標題 Adrenomedullin for steroid-resistant ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase-2a clinical trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 147 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01741-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimoto Yayoi, Nagata Sayaka, Akashi Emiko, Yamasaki Motoo, Kitamura Kazuo	4. 巻 529
2. 論文標題 Thrombin rapidly digests adrenomedullin: Synthesis of adrenomedullin analogs resistant to thrombin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 778 ~ 783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.06.057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akashi Emiko, Nagata Sayaka, Yamasaki Motoo, Kitamura Kazuo	4. 巻 43
2. 論文標題 Activation of Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin Receptors by PEGylated Adrenomedullin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1799 ~ 1803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00373	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miki Goro, Kuroishi Nobuko, Tokashiki Mariko, Nagata Sayaka, Tamura Masaji, Yoshiya Taku, Yoshizawa-Kumagaye Kumiko, Ashizuka Shinya, Kato Joji, Yamasaki Motoo, Kitamura Kazuo	4. 巻 2
2. 論文標題 20 kDa PEGylated Adrenomedullin as a New Therapeutic Candidate for Inflammatory Bowel Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastrointestinal Disorders	6. 最初と最後の頁 366 ~ 377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/gidisord2040033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Kita, T. Kaji, K. Kitamura	4. 巻 14
2. 論文標題 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Adrenomedullin in Healthy Males: A Randomized, Double-Blind, Phase I Clinical Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Design, Development and Therapy	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/DDDT.S225220	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 S. Nagata, M. Yamasaki, K. Kitamura	4. 巻 121
2. 論文標題 Polyethylene glycol-conjugated human adrenomedullin as a possible treatment for vascular dementia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2019.170133	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 S. Nagata, M. Yamasaki, A. Kawano, K. Kitamura	4. 巻 166
2. 論文標題 Developments of human adrenomedullin-IgG1 Fc fusion proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of biochemistry	6. 最初と最後の頁 157-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvz023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Kinoshita, S. Arita, H. Murazoe, K. Kitamura, S. Ashizuka, K. Inagaki-Ohara	4. 巻 32
2. 論文標題 Subcutaneously administered adrenomedullin exerts a potent therapeutic effect in a murine model of ulcerative colitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human cell	6. 最初と最後の頁 12-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-018-0219-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 S. Ashizuka, N. Kuroishi, K. Nakashima, H. Inatsu, T. Kita, K. Kitamura	4. 巻 58
2. 論文標題 Adrenomedullin: A Novel Therapy for Intractable Crohn's Disease with a Loss of Response to Infliximab	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal medicine	6. 最初と最後の頁 1573-1576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1791-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuruda T, Kato J, Kuwasako K, Kitamura K.	4. 巻 111
2. 論文標題 Adrenomedullin: Continuing to explore cardioprotection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peptides.	6. 最初と最後の頁 47-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2018.03.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagata S, Yamasaki M, Kawano A, Kitamura K	4. 巻 78
2. 論文標題 Developments of human adrenomedullin-IgG1 Fc fusion proteins. J	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem	6. 最初と最後の頁 129-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvz023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 永田さやか、山崎基生、北村和雄
2. 発表標題 ヒトIgGのFc領域を融合したアドレノメデュリン誘導体の開発
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永田さやか、山崎基生、北村和雄
2. 発表標題 ヒトIgGのFc領域を融合したAM誘導体の創製. Cardiovascular Translational Research Conference
3. 学会等名 第16回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永田さやか、山崎基生、北村和雄
2. 発表標題 C3腎症をターゲットとしたアドレノメデュリン誘導体の開発
3. 学会等名 第11回ペプチド・ホルモン研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 明石絵美子、永田さやか、山崎基生、北村和雄
2. 発表標題 PEG化アドレノメデュリンの受容体に対する反応性の評価
3. 学会等名 第11回ペプチド・ホルモン研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北村和雄、永田さやか、北俊弘、加藤丈司
2. 発表標題 アドレノメデュリン（AM）とAM誘導体の新規降圧薬としての可能性
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北村和雄
2. 発表標題 Update in Cardiovascular and Hypothalamic Peptides
3. 学会等名 第5回国際神経ペプチド学会日本支部シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kitamura K, Shinjo H, Yamasaki M.
2. 発表標題 Adrenomedullin (AM) and PEG-AM as a Potential therapeutic agent for inflammatory bowel diseases.
3. 学会等名 BIO 2018 International Convention Company Presentation.
4. 発表年 2018年



〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 新規アドレノメデュリン類縁体、その製造方法及びその医薬用途	発明者 北村和雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-066608	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山崎 基生  (YAMASAKI Motoo)  (30796983)	宮崎大学・医学部・特任教授   (17601)	
研究分担者	永田 さやか  (NAGATA Sayaka)  (00452920)	宮崎大学・医学部・助教   (17601)	
研究分担者	鶴田 敏博  (TSURUDA Toshihiro)  (10389570)	宮崎大学・医学部・准教授   (17601)	
研究分担者	加藤 丈司  (KATO Johji)  (20274780)	宮崎大学・フロンティア科学総合研究センター・教授   (17601)	

#### 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

#### 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------