

研究種目:基盤研究(S)
 研究期間: 2007年~2011年
 課題番号:19108004
 研究課題名(和文)新規ペプチドを用いた畜産・獣医領域におけるトランスレーショナル
 リサーチ
 研究課題名(英文)Translational research on novel peptides in veterinary and livestock
 science
 研究代表者
 村上 昇(MURAKAMI NOBORU)
 宮崎大学・農学部・教授
 研究者番号 80150192

研究代表者の専門分野: 農学
 科研費の分科・細目: 基礎獣医学・基礎畜産学
 キーワード: トランスレーショナルリサーチ

1. 研究計画の概要

人を対象としたトランスレーショナルリサーチでは動物実験から人での臨床実験への移行が難しいのに比べ、伴侶動物や家畜を対象にした場合には、その移行はそれほど難しくないと思われる。そこで本研究は、(1)新規ペプチドホルモン(グレリン、ニューロメジンSなど)の基礎研究および(2)トランスレーショナルリサーチとしての臨床研究を展開し、伴侶動物や家畜への有効性を評価し、実用化を目指す。

本研究では基礎研究として、①新規ペプチド(グレリン、ニューロメジンU、S)の新たな生理作用の探索②新規ペプチドの新たな受容体の探索 ③遺伝子改変、あるいはモデル動物を用いた摂食と肥満の研究また、臨床研究として、④新規ペプチドの伴侶動物における臨床研究⑤家畜におけるグレリンの臨床研究⑥創薬(動物薬)研究の6つの課題に取り組む。

2. 研究の進捗状況

(1) 基礎研究:

グレリンの新たな生理作用として、ガストリンと共同した持続的胃酸分泌亢進作用を、ニューロメジンSでは、バゾプレッシンを介した抗利尿作用、オキシトシンを介した射乳作用などを見いだした。またデスアシルグレリンの受容体の存在と、その受容体が胎児期のみを発現することなどを明らかにした。

ICR系白色マウスで発見した遺伝的内臓脂肪蓄積型肥満マウス「Daruma」をc57Black/6jマウスに形質転換することに成功した(上がDaruma、下が同腹のヘテロ)。このマウスの肥満の発症原因が早期レプチン抵抗性の獲得に

あることや、その原因遺伝子変異部位を同定した。このDarumaは従来のob/obやdb/dbマウスと異なり、食事制限で肥満が発症しないことや、徐々にレプチン抵抗性を獲得するなど、人のメタボリックシンドロームの肥満に類似しており、大変好個なモデル動物になると期待される。

(2) 臨床研究:

伴侶動物における臨床研究:

犬・猫のグレリンを構造決定し、多量に合成して、食欲の低下した犬、猫(入院中を含む)を対象に、グレリン投与による摂食回復効果の評価を2回に渡って実施した。

(1回目:2007年10月~2008年10月に実施)合成した犬グレリンを1バイアル当たり1 μ mol濃度で封入し、長崎県、福岡県、大分県、宮崎県、沖縄県、埼玉県の8つの個人動物病院および宮崎大学の附属動物病院で臨床実験を実施した。手術後の摂食不良の入院犬や猫に対し、グレリン投与は顕著に摂食を回復させた。また重度の疾病(癌など)や手術直後の例に対してもグレリンが効果的に摂食を回復させる事が判明した。

(第2回目:2008年12月~2009年10月)

1回目の投与量の検討や治療結果(どのような疾病に効果的なのか)をもとに、集中的に沖縄と福岡の2つの動物病院で臨床研究を行い、99例の症例に対し、64例で摂食回復効果を認め、回復や退院を早めた。犬と猫を比較した場合、犬の方がより効果的と思われた。グレリンの適応症を整理し「加療中動物の回復促進治療剤」の特許を本年1月に出願した。また、EU、USA、日本で、専門家によるグレリンの治療薬としての市場調査を行い、その結果をもとに、USAでの幾つ

かの製薬会社とのライセンス交渉に進んだ。
家畜における基礎・応用研究：
①家畜のグレリンの基礎研究：家畜の血中グレリン濃度の基礎データを収集した。成牛では乳牛8頭と和牛12頭を比較し、和牛の方が有意に高い濃度を認めた。生後2週齢と13週齢の和牛では、2週齢の方が有意に高い濃度を示した。豚80頭のグレリン濃度は、通常で20 fmol/ml以下で非常に低く、24時間絶食では著しい増加を示した。次に、投与実験のため、ヤギの胃からグレリンを同定した。27個のアミノ酸からなり、他の動物と異なって14番目のアミノ酸が欠如していた。C端のアミノ酸は極めて種特異性が高く、7個のアミノ酸が他のほ乳類と異なっていた。3番目のセリンはC8のオクタン酸で修飾されていたが、C10(カプリン酸)での修飾も多かった。②家畜での応用研究：牛のグレリンを合成し、和牛の子牛3頭にグレリンを投与すると、30分後には著しい成長ホルモンの上昇が認められた。また投与後の1時間での摂食量も有意に増加した。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

上記の2の進捗状況に記したように、当初の目標に向けて順調に研究が進展しており、予定どおりの成果が見込まれる。

4. 今後の研究の推進方策

今後は以下の6項目を進める予定である

- (1) ニューロメジンUとSの中樞作用の探索
- (2) 新規ペプチドの受容体の同定
- (3) 遺伝的肥満マウス「Daruma」の解析
- (4) 伴侶動物へのグレリンの応用、および肥満の原因の解析と治療法の開発
- (5) グレリンによる家畜のミルク生産向上への検討
- (6) 家畜の内因性グレリン分泌増加飼料開発

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕(計17件)

Goto S, Nagao K, Bannai M, Takahashi M, Nakahara K, Kangawa K, Murakami N: Anorexia in rats caused by a valine-deficient diet is not ameliorated by systemic ghrelin treatment. *Neuroscience*. 166: 333-340, 2010 (査読有り)

Inoue Y, Nakahara K, Kangawa K, Murakami N: Transitional change in rat fetal cell proliferation in response to ghrelin and des-acyl ghrelin during the last stage of pregnancy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 393: 455-460, 2010 (査読有り)

Date Y, (他 11名): NPW: an anorectic

peptide regulated by leptin and metabolic state. *Endocrinology* 151(5) in press, 2010 (査読有り)

Miyazato M, Mori K, Ida T, Kojima M, Murakami N, Kangawa K: Identification and functional analysis of a novel ligand for G protein-coupled receptor, Neuromedin S. *Regul. Peptid.* 145: 37-41, 2008 (査読有り)

Fukumoto K, Nakahara K, Katayama K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Synergistic action of gastrin and ghrelin on gastric acid secretion in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 374: 60-63, 2008 (査読有り)

Sato M, Nakahara K, Kojima M, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Regulation of GH secretagogue receptor (GHS-R) gene expression in the rat nodose ganglion. *J. Endocrinology* 194: 1-7, 2007 (査読有り)

〔学会発表〕(計22件)

村上 昇

摂食と肥満の基礎的、応用的研究：新たな治療薬の開発に向けて (教育講演) 平成19年度日本獣医師会学会年次大会 平成20年2月9日 (香川、高松)

村上 昇

新規摂食調節物質グレリンとニューロメジンUの基礎的、応用的研究 東京国際ファーム (東京) 平成20年3月7日

Shintaro Goto, Kenji Nagao, Makoto Bannai, Michio Takahashi, Keiko Nakahara, Noboru Murakami: Dietary valine deficiency induces anorexia that is reversed by neither ghrelin, NPY nor AGRP. Society for Neuroscience 39th Annual Meeting (Chicago) 2009年11月19日

〔図書〕(計3件)

村上 昇、中原桂子、寒川賢治「食餌誘導性肥満モデル(Diet Induced Obesity Model)」日本臨床社 「肥満症」、2010

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

発明名称 加療中動物の回復促進治療剤

出願年月日 2010年1月15日

出願国 日本

【国際特許分類】 A61K37/00

出願番号 特願 2010-6557

発明者(所属) 村上 昇(宮崎大)、中原桂子(宮崎大) 寒川賢治(国立循環器病センター)、林友二郎(第一アスピオファーム)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.agr.miyazaki-u.ac.jp/~vet/vet_phy/index.htm