

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19591075
 研究課題名 (和文) CNP/GC-B 系による骨伸長促進メカニズムの解明と骨系統疾患治療への展開研究
 研究課題名 (英文) Translational Research of the CNP/GC-B system for Skeletal dysplasias

研究代表者
 八十田 明宏 (YASODA AKIHIRO)
 京都大学・医学研究科・産学官連携講師
 研究者番号：50378642

研究成果の概要：

C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) およびその受容体 B 型グアニル酸シクラーゼ (GC-B) の強力な骨伸長促進作用を、軟骨無形成症 (achondroplasia: Ach) をはじめとする骨系統疾患 (skeletal dysplasia) に対して応用する展開研究を推進した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：CNP、GC-B、骨伸長、軟骨無形成症、展開研究

1. 研究開始当初の背景

ナトリウム利尿ペプチドファミリーは ANP、BNP、CNP の 3 種の内因性リガンドから構成され、その受容体は膜型グアニル酸シクラーゼそのものである 2 つのサブタイプ、グアニル酸シクラーゼ A (GC-A) およびグアニル酸シクラーゼ B (GC-B) である。いずれもリガンドの結合によりグアニル酸シクラーゼ活性が亢進してセカンドメッセンジャー cGMP を産生し、生物作用を発揮するが、GC-A は ANP および BNP と、GC-B は CNP と特異的に結合する。申請者らはこのうちの CNP/GC-B 系がきわめて強力な骨伸長促進因子であることを、遺伝子改変マウスを用いた検討から明らかにしてきた。

2. 研究の目的

当該研究において、GC-B の賦活化を、骨伸長障害を主徴とする疾患群である骨系統疾患に臨床応用することを目標として、その展開研究をおこなった。

3. 研究の方法

導入遺伝子の肝臓特異的発現により血中濃度上昇を可能にする Serum amyloid P component プロモーターを用いた CNP トランスジェニックマウス (SAP-CNP-Tg マウス) を骨系統疾患の代表的疾患である軟骨無形成症のモデルマウス (Ach マウス) と交配させ、作製された血中 CNP 濃度上昇 Ach マウス

(Ach/SAP-CNP-Tg マウス)における骨伸長障害の改善を、体長の計測、軟X線写真による解析や成長板軟骨の組織学的解析により評価した。また、Ach マウスに対してインフュージョンポンプを用いたCNP持続静注を行い、骨伸長障害の改善を、体長の計測、軟X線写真による解析や成長板軟骨の組織学的解析により評価した。

4. 研究成果

Ach/SAP-CNP-Tg マウスにおいてAchマウスに認められた短軀は改善し、その体長は生後6週齢で野生型マウスとほぼ同程度となった。10週齢のAch/SAP-CNP-Tg マウスにおいて、Ach マウスに認められる内軟骨性骨化により形成される骨の伸長障害は改善し、むしろ野生型より強く伸長した。また、Ach マウスに対する4週間の合成CNP持続投与(1 μ g/kg/min)により、その短軀は改善して野生型とほぼ同等となり、内軟骨性骨化により形成される骨の伸長障害もほぼ完全に回復した。Ach マウスに認められた成長板軟骨幅の狭小は改善し、野生型マウスとほぼ同等となった。

Ach マウスに対する血液を介するCNPの有効性、およびCNP投与の有効性が証明され、骨系統疾患に対するCNP治療の展開研究が進展した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3件)

Yasoda A, Kitamura H, Fujii T, Kondo E, Murao N, Miura M, et al. Systemic administration of C-type natriuretic peptide as a novel therapeutic strategy for skeletal dysplasias. *Endocrinology*. 2009 epub

Tsuiji T, Kondo E, Yasoda A, Inamoto M, Kiyosu C, et al. Hypomorphic mutation in mouse Nppc gene causes retarded bone growth due to impaired endochondral ossification. *Biochem Biophys Res Commun*. 376(1) 186-190 2008

Arai H, ... Yasoda A, Nakao K. A case of cortisol producing adrenal adenoma without phenotype of Cushing's syndrome. *Endocr J*. 55(4) 709-715 2008

[学会発表] (計 1件)

学会 : JSPS Core-to-Core Program
International Workshop on Advanced
演題名 : Bone and Joint Science (ABJS)
Translational research of CNP/GC-B
system for skeletal dysplasias
発表者 : 八十田 明宏
発表年月日、場所 : 2008.12.5、東京医科
歯科大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

八十田 明宏 (YASODA AKIHIRO)
京都大学・医学研究科・産学官連携講師
研究者番号 : 50378642

(2) 研究分担者

秋山 治彦 (AKIYAMA HARUHIKO)
京都大学・医学研究科・特任准教授
研究者番号 : 60402830