

報道関係各位

平成26年11月26日  
国立大学法人 東京医科歯科大学

## 塩分感受性高血圧に関わるSPAKキナーゼの新規阻害物質を発見 — 生活習慣病を伴う高血圧に有効な新規治療薬の開発に期待 —

### 【ポイント】

- 腎臓での塩分再吸収の増加・血管トーンスの亢進をもたらす SPAK キナーゼの活性亢進は、塩分感受性高血圧の原因となります。
- 本研究チームは薬剤リポジショニングの観点から、抗寄生虫薬のクロサンテルが SPAK キナーゼの活性を阻害することを初めて発見しました。
- 利尿作用と血管拡張作用を併せ持つ新しい降圧剤として、SPAK キナーゼ阻害薬は期待できます。

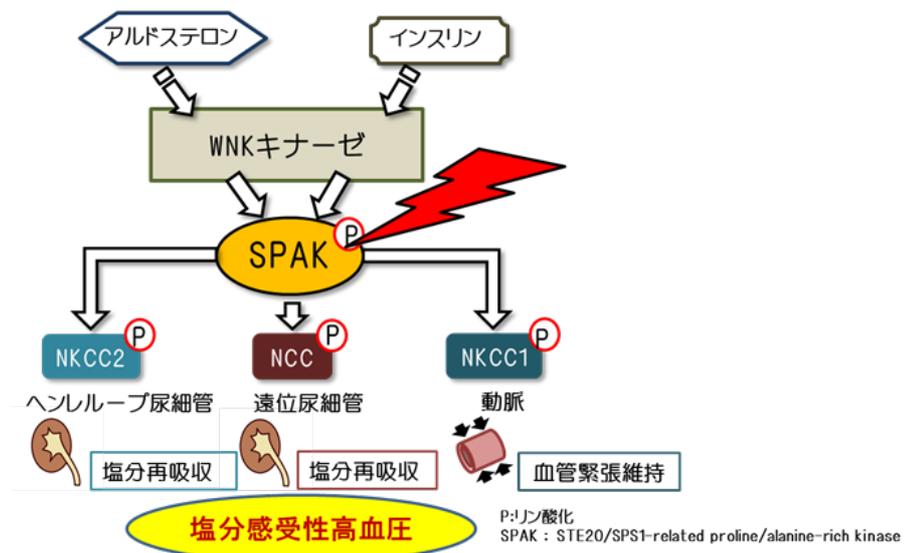


図1. WNK-SPAK-NCC/NKCC1,2 シグナルカスケードと塩分感受性高血圧

東京医科歯科大学大学院・腎臓内科学分野の菊池絵梨子（院生）、内田信一教授の研究グループは、塩分感受性高血圧に関わる SPAK キナーゼの新規阻害薬候補となる物質を発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに厚生労働省科学研究費補助金、独立行政法人日本学術振興会、公益法人ソルトサイエンス研究財団、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人万有生命科学振興国際交流財団、公益財団法人車両競技公益記念財団の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Journal of the American Society of Nephrology* のオンライン版に、2014年11月5日付けでドラフトが公表され、2015年8月号の同誌に掲載予定です。

## 【研究の背景】

現在、日本における高血圧患者は 700 万人を超え、それに付随する虚血性心疾患や脳卒中も増加しており、社会的関心が高まっています。本研究チームは、遺伝性高血圧をもたらす偽性低アルドステロン症Ⅱ型の研究を通じて、WNK キナーゼにより活性化された SPAK キナーゼが腎臓の Na-Cl 共輸送体 (NCC) や血管の Na/K/Cl cotransporter (NKCC1) をリン酸化し活性化することを明らかにしてきました。その結果、腎臓での塩分再吸収は増加し、大血管では血管トーンが亢進するために塩分感受性高血圧を呈します。更にメタボリックシンドロームや肥満など、インスリン抵抗性から恒常的に高インスリン状態にある患者では、塩分感受性高血圧の合併が多いことが知られていますが、インスリンが WNK キナーゼの上流において、この一連のカスケードを亢進させることも判明してきました。SPAK キナーゼの働きを阻害する薬剤は、このような生活習慣病を基礎に持つ高血圧の治療に特に有効であることが期待されます (図 1)。

## 【研究成果の概要】

今回の研究成果として、SPAK キナーゼ阻害薬を見つけるための新しいスクリーニング系を確立しました。本学医療機能分子開発室所有の数万個の低分子化合物ライブラリーおよび慶應義塾大学薬学部水島先生の御協力の元、薬剤リポジショニング戦略を導入し、約 20,000 個の低分子化合物と約 900 個の既存薬をスクリーニングしました。その結果、一つの低分子化合物と抗寄生虫薬であるクロサンテルが共に SPAK キナーゼの阻害効果を有することを発見しました。これら二つの化合物は類似構造を持っており、SPAK キナーゼにダイレクトに作用し、その阻害効果が ATP 濃度に依存しないものであることも解明しました。細胞実験やマウス実験でも、これらの薬剤により SPAK キナーゼの作用ターゲットである NCC や NKCC1 のリン酸化が実際に抑制されることが確認されました (図 2)。更にクロサンテルの急速投与では、一過性の降圧効果も認められました。

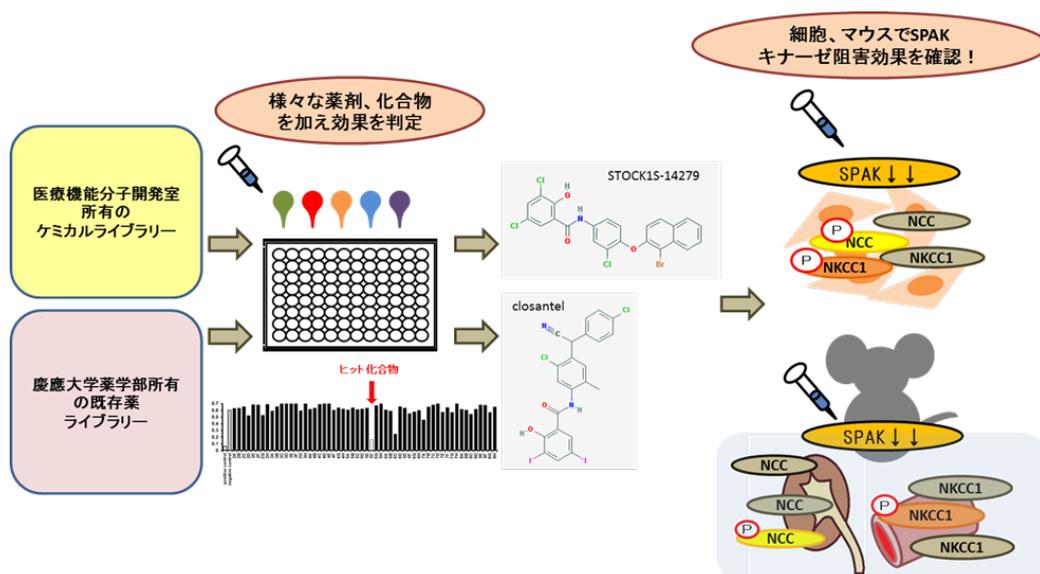


図2. SPAKキナーゼ阻害薬スクリーニングの流れ

## 【研究成果の意義】

本研究では、SPAK キナーゼ阻害薬の新規スクリーニング法を確立し、塩分感受性高血圧に関わるシグナルカスケードを遮断する低分子化合物（SPAK キナーゼ阻害物質）を発見しました。更に抗寄生虫薬であるクロサンテルの新たな薬理作用（SPAK キナーゼ阻害作用）を発見しました。従来のキナーゼ阻害薬の多くが、ATP 競合性阻害薬であり、特異性の確保の困難さから実用化が難しいことを考えると、これらの化合物が ATP 非競合的に SPAK キナーゼを阻害することは、実用化に向けて大きな利点であり、高血圧の治療に新たな分野を切り開くものと期待されます。

## 【問い合わせ先】

### ＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
腎臓内科学分野 内田 信一（ウチダ シンイチ）  
TEL : 03-5803-5214 FAX : 03-5803- 5215  
E-mail : suchida.kid@tmd.ac.jp

### ＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 広報部広報課  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL : 03-5803-5833 FAX : 03-5803-0272  
E-mail : kouhou.adm@tmd.ac.jp