

解禁日時:平成30年4月12日(木)午後7時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成30年4月11日

国立大学法人 東京医科歯科大学

### FMP-API-1が腎臓において尿濃縮に重要な水チャネルを強力に活性化する — 腎性尿崩症や尿濃縮力低下による多尿に対する新規治療法開発へ期待 —

#### 【ポイント】

- 先天性腎性尿崩症は、バゾプレシン受容体の遺伝子異常によって、腎臓での尿濃縮力が著しく低下する稀少難病です。昼夜を問わない多尿は生活の質を低下させ、学級活動や社会活動の制限を招きますが、根治的治療法は開発されていません。
- バゾプレシンは尿濃縮に必要なホルモンであり、腎臓集合管の水の通り道（アクアポリン 2 水チャネル: AQP2）を活性化します。protein kinase A (PKA) をアンカータンパクから切り離す低分子化合物 FMP-API-1 がバゾプレシン非依存性に AQP2 を活性化することをつきとめました。
- FMP-API-1 を誘導体展開した化合物は、今までにない強力な AQP2 活性化作用を持ち、マウス腎臓集合管においてバゾプレシンに匹敵する AQP2 活性化効果を持ちました。
- 本発見は、先天性腎性尿崩症の新規治療法の開発に直につながる成果であります。また、高齢者の尿濃縮力低下による夜間頻尿の是正、夏場の脱水や熱中症予防、その他 PKA が関与する病態への応用が期待されます。

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の内田信一教授、安藤史顕特任助教の研究グループは、先天性腎性尿崩症の新たな治療薬候補を発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、東京医科歯科大学学長裁量優秀若手研究者奨励賞の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Nature Communications に、2018年4月12日午前10時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

#### 【研究の背景】

体内の水分が失われ脱水になると、脱水の進行を防ぐために尿量が減少し水分を体内へ保持しようとします。尿濃縮は図1に示す通り、抗利尿ホルモンであるバゾプレシンにより制御されています。脱水時に脳からバゾプレシンが分泌され腎臓集合管のバゾプレシン受容体へ結合すると、cAMP/PKA シグナルを介し水の通り道である AQP2 水チャネルが活性化され細胞の表面へと移動します。尿中の水が AQP2 水チャネルを通過し体内へ取り込まれるようになり、尿量は減少します。

先天性腎性尿崩症では、バゾプレシン受容体の機能が失われているため、単にバゾプレシンを補充しても AQP2 を活性化できません。cAMP 活性化薬を中心に、先天性腎性尿崩症治療薬の開発が進められてきましたが、根治的治療法の開発には至っていません。

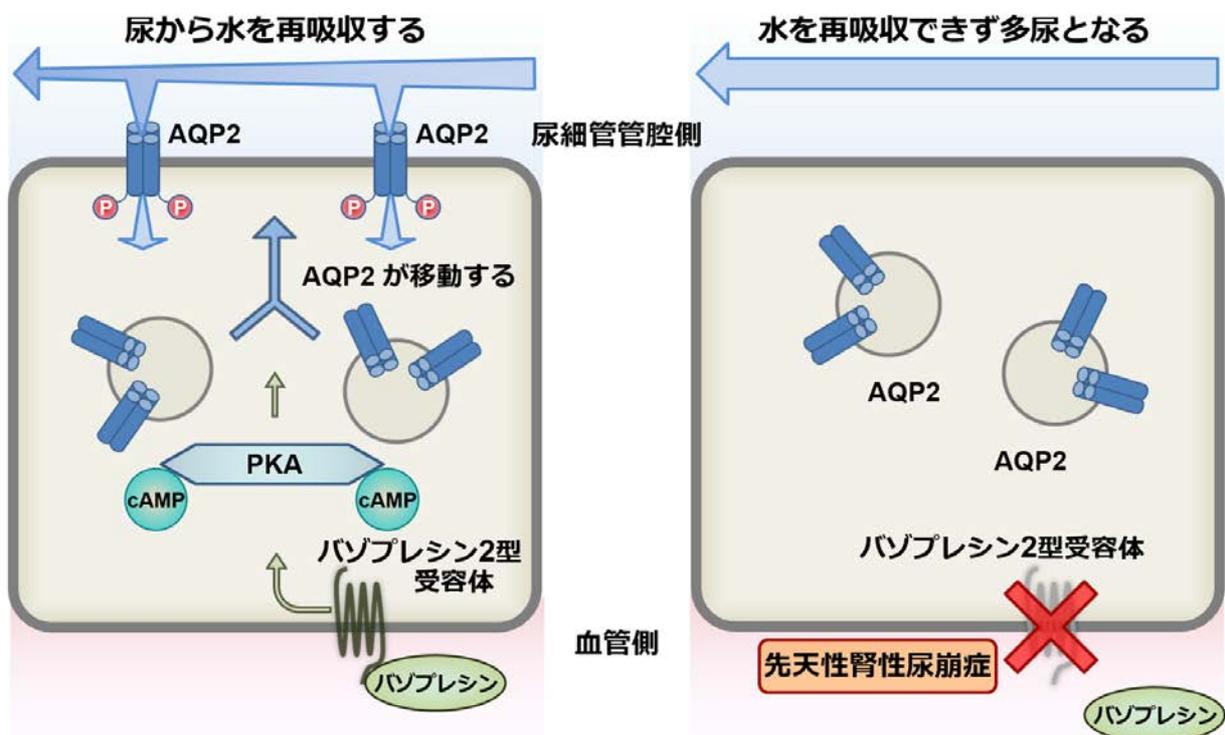


図 1. バゾプレシンによる AQP2 の制御メカニズム

### 【研究成果の概要】

研究グループは、cAMP に活性を制御されている PKA へ着目しました。PKA の活性と細胞内局在はアンカータンパクである A-kinase-anchoring proteins (AKAPs)に規定されています。AKAPs と PKA の結合を阻害し、PKA を AKAPs から切り離す作用を持つペプチド Ht31 は、集合管培養細胞の PKA を直接活性化し、さらに AQP2 を活性化しました。

ペプチドは生体内での効果が低いため、AKAPs-PKA 結合阻害作用を持つ低分子化合物 FMP-API-1 の効果を検証しました。FMP-API-1 は、Ht31 と同様に PKA の活性化を介しバゾプレシンと同程度に集合管培養細胞の AQP2 を活性化しました(図 2)。さらに、FMP-API-1 が実際に水の再吸収へ関わることを示すため、マウスの腎臓から集合管を単離し灌流実験を行いました。FMP-API-1 は腎臓集合管の水透過性もバゾプレシンと同程度に上昇させており、先天性腎性尿崩症の有望な治療薬候補であることがわかりました。

FMP-API-1 を誘導体展開した化合物はさらに強力な AQP2 活性化効果を発揮し、マウスへ腹腔内投与するとマウス腎臓集合管の AQP2 をバゾプレシン以上にリン酸化し、腎性尿崩症モデルマウスの尿浸透圧を上昇させました。FMP-API-1 の PKA/AQP2 活性化作用は腎臓集合管へ特異的であり、腎臓全体や心臓の PKA 活性には影響がなかったことから副作用の少ない治療薬候補として期待されます。

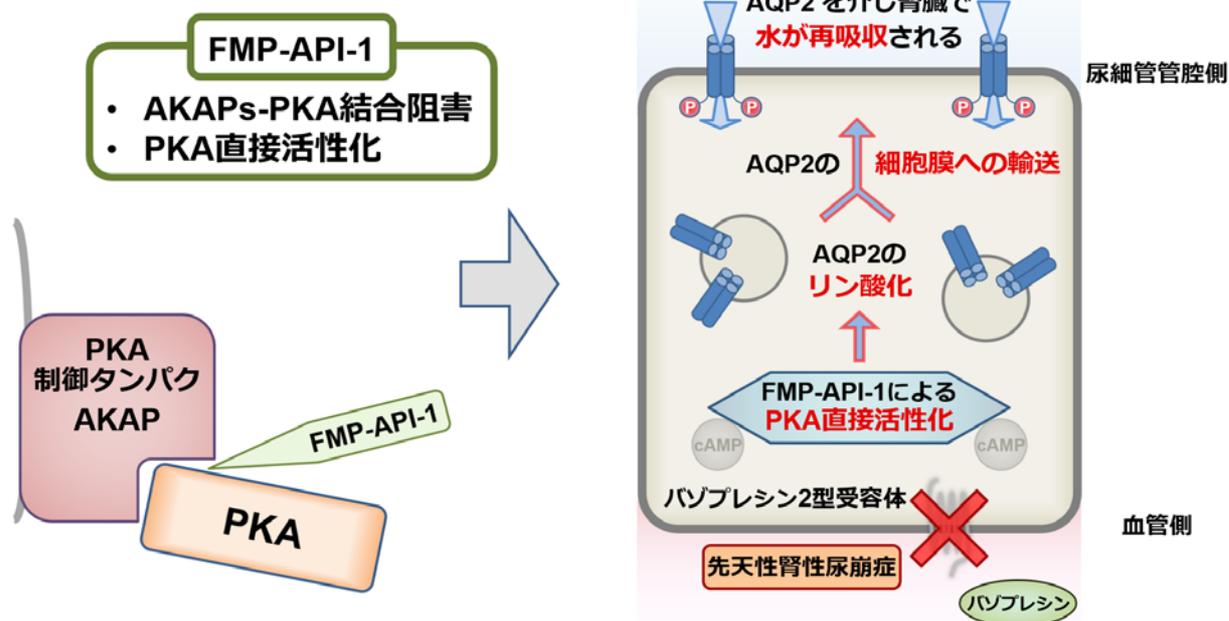


図 2. FMP-API-1 による PKA/AQP2 の活性化メカニズム

**【研究成果の意義】**

本研究の成果により、AKAPs と PKA の結合阻害が、腎臓集合管において PKA を直接活性化し AQP2 の水透過性を上昇させることがわかりました。FMP-API-1 は強力な AQP2 活性化作用を持つリード化合物であり、FMP-API-1 を誘導體展開することが先天性腎性尿崩症や後天性の尿濃縮障害による夜間頻尿の新たな治療戦略となることが期待されます。

**【論文情報】**

掲載誌: Nature Communications

論文タイトル: AKAPs-PKA disruptors increase AQP2 activity independently of vasopressin in a model of nephrogenic diabetes insipidus

**【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)  
 安藤 史顕(アンドウ フミアキ)  
 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 総務部総務秘書課広報係

〒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