

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域

2. 研究開発課題名：生理活性因子の情報制御システムに基づく革新的な医薬品の創出

3. 研究開発代表者：新藤隆行(国立大学法人信州大学 大学院医学系研究科 循環病態学教室)

4. 研究開発の成果

生体内生理活性因子は、全身の様々な細胞で産生され、情報伝達因子として、細胞・臓器間の相互連携の中心的役割を果たしている。一方で、情報の受信側の細胞・臓器では、生理活性因子の情報を処理する情報制御システムが存在する。

アドレノメデュリン(AM)は血管拡張作用をはじめ、血管新生作用、抗酸化ストレス作用、抗炎症作用など多彩な生理活性を有する生理活性ペプチドであり、特に脈管系において強い発現を認める。我々は AM の機能の多様性を制御するメカニズムを解明するため、AM の受容体システムに着目した。AM およびそのファミリーペプチドの受容体である CLR には、RAMP と呼ばれる受容体活性調節タンパクが結合する。RAMP にはサブアイソフォームが存在する。しかし、RAMP サブアイソフォームの機能分化や病態生理学的意義はこれまで不明であった。

本年度の研究では、RAMP2 と RAMP3 について、胎生期から全身で遺伝子欠損させたマウス、あるいは成体において各組織特異的に遺伝子欠損を誘導できるマウスを樹立し、発生の異常や、成体での遺伝子欠損誘導後の脈管系の変化を検討し、両者の機能分化を検討した。

RAMP2 ノックアウトマウス(-/-)は、胎生期に全身の浮腫や出血により致死となったが、成体での遺伝子欠損誘導後、血管炎や臓器障害が自然発症することから、AM-RAMP2 系は血管の発生と恒常性維持双方に必須である事が示された。

一方、RAMP3-/-は RAMP2-/-と異なり正常に出生した。成体における術後リンパ浮腫モデルでは、血管、リンパ管特異的 RAMP2-/-は共に、野生型マウスと比較して変化を認めなかったが、RAMP3-/-のみで浮腫の増悪を認めた。RAMP3-/-では、新生リンパ管数、血管数に変化はないものの、リンパ管の異常拡張、間質浮腫の増悪、炎症細胞浸潤の亢進が認められ、電子顕微鏡では、リンパ管内皮細胞におけるトコンドリアの空胞変性、繫留フィラメントの形成不全が特徴的に観察された。インドシアニンググリーンを用いた耳介、尾部のリンパ管造影では、RAMP3-/-においてリンパ管ドレナージの不良が認められた。さらに RAMP3-/-では、腸管リンパ管による脂質の吸収遅延、乳糜の輸送障害が認められた。

以上の結果から、AM-RAMP2 系が発生段階の血管新生、成体での血管恒常性を制御しているのに対し、AM-RAMP3 系は成体でのリンパ管機能を制御している事がはじめて明らかとなった。

今後、生体内恒常性とシステム間連携を制御する RAMP システムを統合的に理解し、人為的に介入、操作することで、生活習慣病などの疾患発症メカニズムの解明と、新しい治療法開発につなげる計画である。