

## PKA関連疾患の病態解明と治療薬開発



研究者所属・職名 : 大学院医歯学総合研究科  
 茨城県腎臓疾患地域医療学講座・寄附講座助教

ふりがな あんどう ふみあき

氏名 : 安藤 史顕

主な採択課題 :

- [若手研究 「新規PKA活性制御法による肥満症治療法の開発」 \(2019-2020\)](#)
- [研究活動スタート支援 「AKAPs-PKA 結合阻害剤の腎性尿崩症治療薬への応用」 \(2017-2018\)](#)

分野 : 腎臓内科学、病態生理学

キーワード : Protein Kinase A (PKA) 、 A-Kinase Anchoring Proteins (AKAPs) 、 AKAP-PKA結合阻害、先天性腎性尿崩症、肥満症

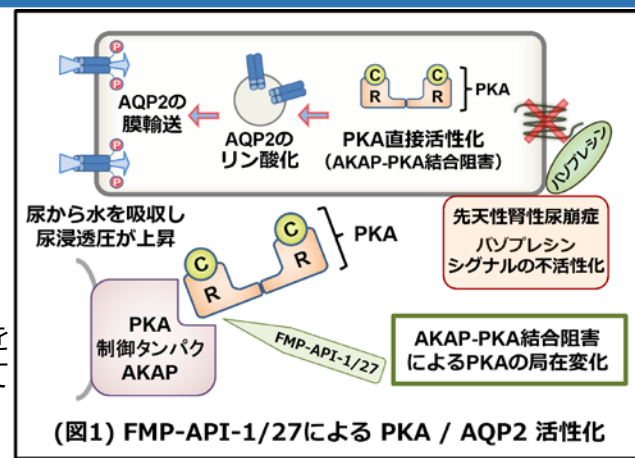
### 課題

- **なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)**

先天性腎性尿崩症はバソプレシン受容体の機能喪失型変異により尿濃縮機構が破綻し多尿となる疾患であり、重症例では尿量が1日10-20Lにも及ぶ。著しいQOLの低下を招くが根治的治療法が存在せず、治療薬の開発が待たれている。尿濃縮はバソプレシン/cAMP/PKA/AQP2水チャネルシグナルにより制御されており、我々はより強力なAQP2活性化法を探求する中でPKAの新規制御法に着眼した。

- **研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)**

当初は、cAMPを介さないAQP2の新規制御法を探求しており、カルシニューリンによるAQP2活性化機序を明らかにした (Ando F et al. Nat Commun. 2016)。しかし、カルシニューリンの効果は生体内において弱いことから、治療標的をPKAシグナルに絞った。PKAの活性と局在は、PKAのアンカータンパクであるA-kinase anchoring proteins (AKAPs)により規定されている。AKAP-PKA結合を阻害する低分子化合物FMP-API-1/27はマウス腎臓のAQP2を強力に活性化することを発見し、新規治療戦略を示した (図1)



(図1) FMP-API-1/27による PKA / AQP2 活性化

( Ando F et al. Nat Commun. 2018)。

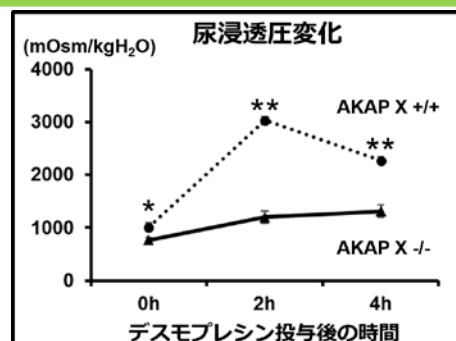
## PKA関連疾患の病態解明と治療薬開発

### 研究成果

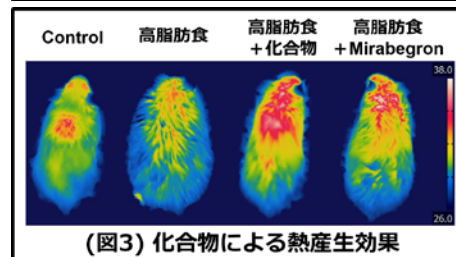
#### ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

PKAはユビキタスに発現しているが、50種類以上のAKAPの発現分布は臓器・細胞により異なるため、特定のAKAP-PKA結合を切断することで標的組織特異的にPKA活性を制御可能な化合物を開発できると考えている。我々は、オミクス解析で同定された腎臓集合管に発現する全てのAKAPとPKAとの結合の組み合わせを評価し、FMP-API-1/27が標的とするAKAP-Xを明らかにした。AKAP-Xノックアウトマウスにおいては、尿浸透圧が低下しバソプレシンへの反応性も失われていた（図2）。この結果は、AKAP-Xが尿濃縮病態の核心に迫るための重要な分子であることを示しており、現在解析を進めている。一方で、尿濃縮効果を発揮したリード化合物の誘導體展開と類似構造を指標としたin silicoのスクリーニングにより薬剤開発も進めており、尿濃縮効果が高く経口投与で有効な化合物群の特許出願をしている。

興味深いことに、我々が保有するFMP-API-1/27と構造が類似する化合物の一つは、腎臓には効果が無かったが褐色脂肪細胞において高いPKA活性化効果を発揮した。褐色脂肪細胞のPKAシグナル伝達系には、熱産生効果があることから抗肥満の標的となっている。化合物を高脂肪食肥満モデルマウスに16週間経口投与すると、β3受容体アゴニスト（ミラベグロン）とは対照的に心拍や血圧に影響なく熱産生や抗肥満効果を発揮した（図3）。我々が独自に保有するPKA制御化合物には確かな標的的特異性と高い活性があり、新たなカテゴリーのPKA制御薬となり得る。



(図2) AKAP-Xによる尿浸透圧制御

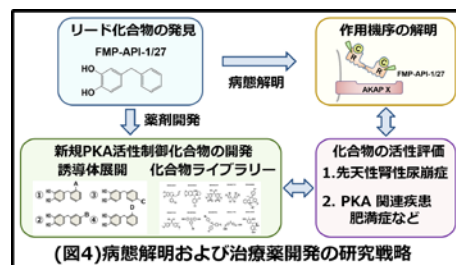


(図3) 化合物による熱産生効果

### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

AKAPs-PKAの結合の組み合わせはPKA制御の複雑性を生み出し、生体内における多様なPKA基質のリン酸化調節において有利に働く。逆に、病態に直接関わるPKAシグナルを同定することは至難であり、網羅的解析を行っても、今までシグナルの重要度に優劣をつけられなかった。我々の化合物は治療薬開発のみならず、病態解明においても独創性の高いツールとして新規研究分野の開拓に貢献することができる。PKA活性作用を有する化合物の開発を進めるとともに、化合物の生理活性と作用機序の同定を突破口として、PKA関連疾患の病態解明も行う（図4）。



(図4) 病態解明および治療薬開発の研究戦略