

## 新規PKA制御法による先天性腎性尿崩症の治療薬開発

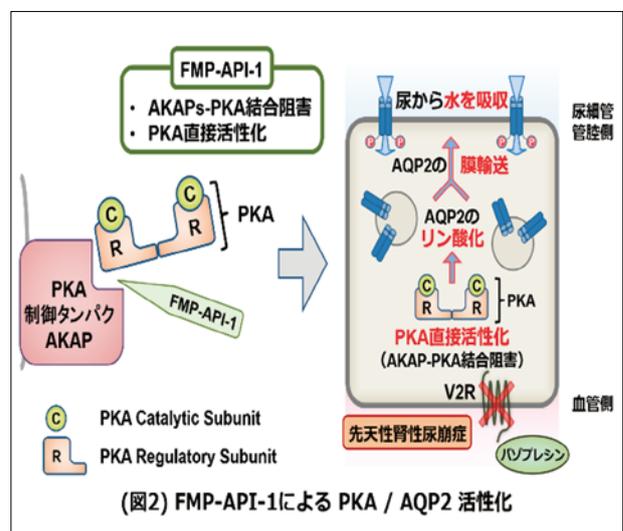
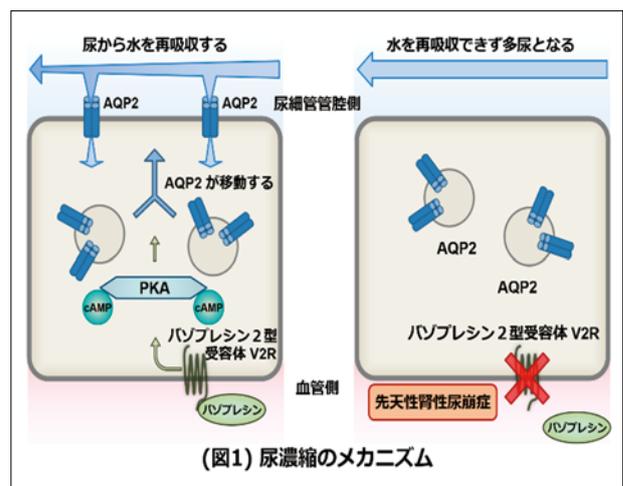
東京医科歯科大学茨城県腎臓疾患地域医療学講座 寄附講座助教 安藤 史顕



先天性腎性尿崩症は、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。昼夜を問わない多尿と脱水症の回避に必要な多量の飲水は、著しいQOLの低下や社会活動の制限を招く。さらに、多尿は精神発達遅滞や腎機能低下などの重篤な合併症を引き起こす危険性があり、根治的治療法の開発が患者およびその家族から望まれている。

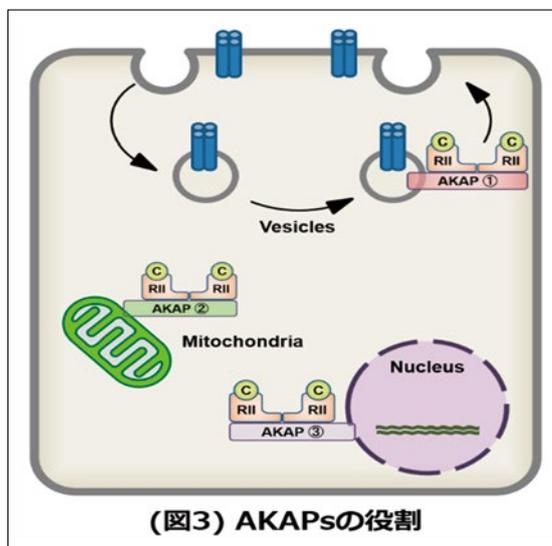
尿濃縮機構の分子メカニズムは図1左に示す通り、脳下垂体後葉から分泌されるバゾプレシンにより制御されている。脱水時にバゾプレシンが分泌され、腎臓集合管のバゾプレシン2型受容体（V2R）へ結合すると、AQP2水チャネルが細胞内から尿細管管腔側膜へ移動し、尿から水が再吸収され尿量が減少する。AQP2の細胞内局在を決定する因子として、cAMP/PKAシグナルの活性化によるAQP2のリン酸化が最も重要である。先天性腎性尿崩症の原因は、V2Rの機能喪失型変異が大半を占めており、バゾプレシン不応性となることから単にバゾプレシンを補充しても治療できない（図1右）。障害されたV2Rを介さずにAQP2を活性化することが治療戦略である。

我々はV2Rを介さずに下流のPKAを直接活性化し、V2Rアンタゴニスト（トルバプタン）を投与した腎性尿崩症モデルマウスの尿量を劇的に減少させる低分子化合物FMP-API-1/27を発見した（図2）。FMP-API-1/27には、PKAとPKAのアンカータンパクであるA-kinase anchoring proteins（AKAPs）との結合を阻害する作用があり、既存の化合物には無い高いAQP2活性化効果を発揮した。PKAはユビキタスに発現しているが、70種類以上のAKAPsと4種類のPKAサブユニットの結合の組み合わせは臓器・細胞により異なるため、特定のAKAPs-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。AKAPs-PKA結合阻害は、新たなカテゴリーのPKA活性制御法となり得ることから、腎臓集合管において尿濃縮に関わる主要なAKAPの同定とより尿濃縮



効果の高い化合物の開発を行った。

AKAPsは、図3に示すように細胞内の種々のコンパートメントで機能しており、PKA機能を時空間的に制御している。我々は、腎臓集合管のPKA機能を解析することで、今までにない強力なAQP2制御機能を有するAKAP Xを同定することができた。AKAP Xをロックアウトしたマウスは尿濃縮障害をきたし多尿となることから、このマウスを解析すれば今後、新たな尿濃縮機構の分子メカニズムが解明できると考えられる。AKAP Xロックアウト集合管培養細胞も併せて作成予定であり、AKAPがPKA/AQP2シグナルへ及ぼす影響を詳細に解析して行く。



先天性腎性尿崩症に有効な尿濃縮薬を開発するためには、よりPKA/AQP2活性化効果の高い低分子化合物を同定する必要がある。リード化合物であるFMP-API-1/27の誘導体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、さらに強力なPKA活性化剤の作成を進めた。その結果、腎臓集合管培養細胞でバゾプレシンと同等のPKA/AQP2活性化効果を持つ化合物X (図4左) や、マウスへの経口投与により尿量減少効果を発揮する化合物Y (図4右) の開発に成功した。今後、薬剤の有効性においては腎性尿崩症モデルマウスを用いて検証し、非臨床での有効性のエビデンスを構築していく予定である。

