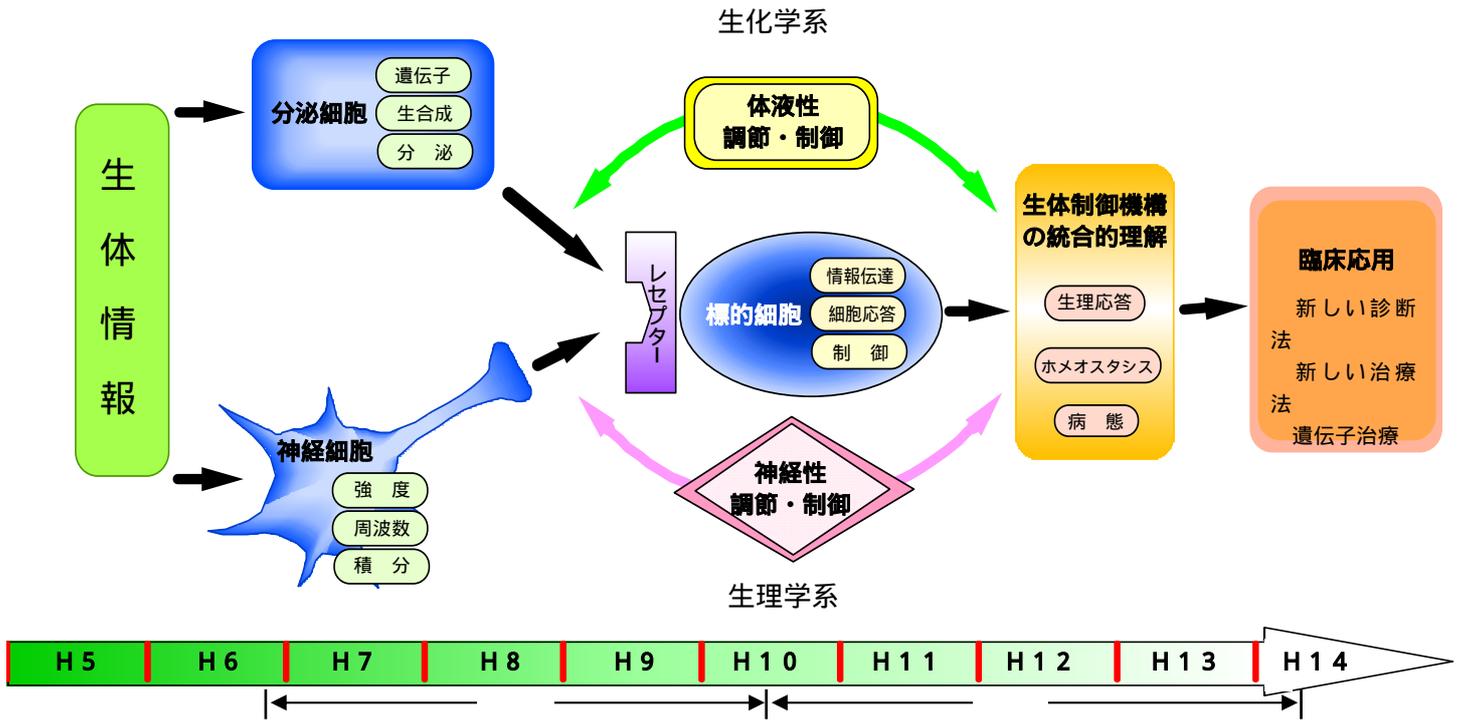


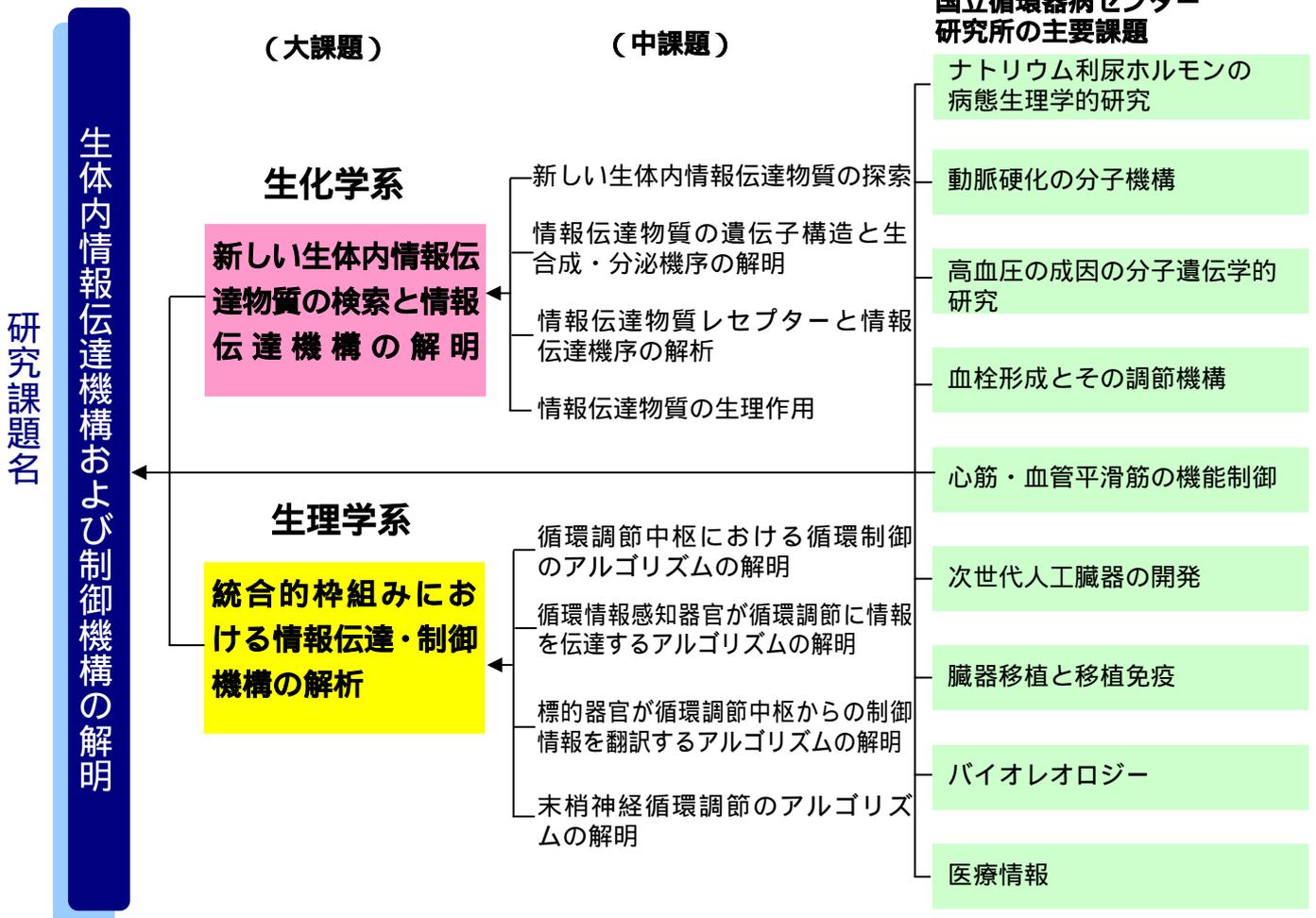
生体内情報伝達機構および制御機構の解明

研究概要



研究体制

COE 課題



所要経費

< 第 期 >

(単位：百万円)

| 研究項目 | 担当機関等 | 研究担当者 | H5 年度 | H6 年度 | H7 年度 | H8 年度 | H9 年度 | 所用 経費 |
|--|---------------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1. 新しい生体内情報伝達物質の探索と情報伝達機構の解明 (1) 新しい生体内情報伝達物質の探索 (2) 情報伝達物質の遺伝子構造と生合成・分泌機序の解明 (3) 情報伝達物質レセプターと情報伝達機序の解析 (4) 情報伝達物質の生理作用 | 国立循環器病センター研究所 | 寒川 賢治 | 206.4 | 217.2 | 227.9 | 217.4 | 215.9 | 1084.8 |
| | | | —————→ | | | | | |
| | | | —————→ | | | | | |
| | | | —————→ | | | | | |
| | | | —————→ | | | | | |
| 2. 統合的枠組みにおける情報伝達・制御機構の解析 (1) 循環調節中枢における循環制御のアルゴリズムの解明 (2) 循環情報感知器官が循環調節中枢に情報を伝達するアルゴリズムの解明 (3) 標的器官が循環調節中枢からの制御情報を翻訳するアルゴリズムの解明 (4) 末梢神経循環調節のアルゴリズム | 国立循環器病センター研究所 | 砂川 賢二 | 137.6 | 144.8 | 152.0 | 144.9 | 143.9 | 723.2 |
| | | | —————→ | | | | | |
| | | | —————→ | | | | | |
| | | | —————→ | | | | | |
| | | | —————→ | | | | | |
| 合計 | | | 344.0 | 362.0 | 379.9 | 362.3 | 359.8 | 1808.0 |

所要経費

<第 期>

(単位：百万円)

| 研究項目 | 担当機関等 | 研究担当者 | H10 年度 | H11 年度 | H12 年度 | H13 年度 | H14 年度 | 所用 経費 |
|---|---------------|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| 1. 新しい生体内情報伝達物質の探索と情報伝達機構の解明 (1) 新しい生体内情報伝達物質の探索 (2) 情報伝達物質の遺伝子構造と生合成・分泌機序の解明 (3) 情報伝達物質レセプターと情報伝達機序の解析 (4) 情報伝達物質の生理作用 | 国立循環器病センター研究所 | 寒川 賢治 | | | | | | |
| 2. 統合的枠組みにおける情報伝達・制御機構の解析 (1) 循環原動力としての心臓機能の解析 (2) 循環調節中枢における循環制御のアルゴリズムの解明 (3) 循環情報感知器官が循環調節中枢に情報を伝達するアルゴリズムの解明 (4) 末梢神経循環調節のアルゴリズムの解析 | 国立循環器病センター研究所 | 砂川 賢二 | | | | | | |
| 3. その他 ・シンポジウム開催 ・試験研究旅費 ・招へい研究者旅費等 | | | 31.6 | 40.5 | 40.8 | 41.7 | 36.6 | 191.2 |
| 合計 | | | 31.6 | 40.5 | 40.8 | 41.7 | 36.6 | 191.2 |

研究成果の概要

総括

本研究課題「生体内情報伝達機構および制御機構の解明」は2つのサブテーマからなり、生化学系サブテーマ「新しい生体内情報伝達物質の探索と情報伝達機構の解明」では、生体内情報伝達に関わる未知の情報伝達物質の探索・発見を出発点とし、その物質が関与する新しい情報伝達機構およびその制御機構を解明することにより生体情報ネットワークの分子レベルでの再構築を目指し、将来的には臨床応用も視野に入れた。生理学系サブテーマ「統合的枠組みにおける情報伝達・制御機構の解明」では、複雑な神経性・体液性の制御機構を統合的枠組みの中でとらえ、コンピューター工学、システム工学による新しい解析システムを駆使してその全体像を把握する。生理的ホメオスタシス維持あるいは神経情報の翻訳や書き込みに関連する研究を取り上げ、病態の解釈、診断、治療へと展開した。これら2つの生化学系、生理学系課題をそれぞれ明らかにするとともに、両者の成果を統合しつつ展開し、より進んだ立場より生体内における情報伝達機構、制御機構を統合的に理解可能なものとした。

サブテーマ毎、個別課題毎の概要

大課題A:「新しい生体内情報伝達物質の探索と情報伝達機構の解明」

本プロジェクト開始の初年度(1993年)には、本研究の第1の柱となった新規降圧ホルモン、アドレノメデュリン(AM)を発見することに成功し、さらにAMの前駆体構造の解析により、AMと同じ前駆体より産生される新たな循環調節ペプチドであるPAMPの発見へと進展した。期の研究では、遺伝子構造解析、産生組織および細胞の同定、遺伝子発現および分泌調節機序解析、血管拡張における作用機序解析などの基礎的研究を中心に進め、さらに血中AM濃度と循環器疾患の関連解析など病態生理的意義に関する研究も含め、短期間に非常に多くの成果を得ることが出来た。期の5年間においても、AMの新しい生理作用や病態における詳細な生理的意義の解析、さらには、循環器疾患の治療応用に向けての臨床研究へと進展し、AMが心不全や肺高血圧症などの循環器疾患の治療応用において極めて有望であるという結果へと至っている。さらには最近明らかになった、AMの血管新生作用の再生医療への応用も大きな期待が持たれている。第3のナトリウム利尿ペプチドとして脳から発見されたC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)についても、末梢における生理的意義が明らかになり、強力な血管平滑筋増殖抑制作用を有するCNPと当センターで開発された薬剤送達カテーテルを用いることにより、経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄予防に有望であり、臨床応用の可能性を示すことが出来た。一方、期の研究においても、さらに新しい情報伝達物質の探索法の開発により、本プロジェクトの第2の柱となる新たな生理活性ペプチドを発見することが出来た。すなわち、G-蛋白共役型のオーファン受容体であるGHS-Rの内因性リガンドの探索により、新規ペプチドとしてグレリン(Ghrelin)を胃から発見することに成功した。グレリンは28個のアミノ酸からなるペプチドであり、3番目のSer残基が脂肪酸(n-オクタン酸)によって修飾を受けており、この脂肪酸修飾が活性発現に必須であるというこれまでのペプチドには見られない極めてユニークな構造を有していることが明らかになった。グレリンは成長ホルモン分泌促進ペプチドとして発見されたが、さらに、強力な食欲促進作用を有すること、生体のエネルギーバランスの調節に重要な機能を有することが明らかになった。一方、心血管系の制御にも重要な機能を有し、血管拡張作用や心機能の改善効果、負のエネルギーバランスの是正効果などを介して心不全の病態の改善に有効であり、治療薬としての臨床応用に向けての臨床研究へと進展している。

大課題B:「統合的枠組みにおける情報伝達・制御機構の解析」

循環系は内部環境の恒常性を維持するために複雑な神経性・体液性の複雑な制御を行っている。しかしながら、これまでの生理学的な枠組みでは複雑な制御システムを系統的に解析できず、これらの系が互いにどのように影響しながら恒常性を維持しているのか、その全貌は十分に理解されていない。本研究では近年のシステム工学やコンピューター工学の進歩を積極的に導入し、生体において統合的な性質を系統的に解析する方法の確立を課題とした。そのため、1)制御ループの解析、ならびに2)システム間の相互作用の解析を主要なテーマとした。さらにこれらの研究の進展に伴い、3)循環制御神経系とハードウェアの双方向性のインターフェイスが可能になり、バ

イオニック医療開発への基礎研究も一連の研究として展開した。さらに、4)神経・体液性調節に関する研究では、神経性のみならず体液性調節の効果も組み込み、生化・生理領域の研究を連携させるとともに、生体レベルでの病態、診断、治療を含めた研究を取り上げた。

波及効果、発展方向、改善点等

大課題A:「新しい生体内情報伝達物質の探索と情報伝達機構の解明」

本研究において2つの柱として研究を推進したアドレノメデュリン(AM)とグレリンは、いずれも本研究のなかで発見され、それらの関わる情報伝達系や循環器疾患における病態生理的意義の解明へと研究が進展した。ナトリウム利尿ペプチドやエンドセリンの例に見られるように、新しい循環調節因子の発見は、新しい情報伝達機構解明において飛躍的な発展へと繋がると期待できることから、本プロジェクトはスタートしたと言える。本研究におけるAMとグレリンの発見についてもまさにその通りであり、この2つの新規ペプチドは発見後急激な進展を遂げ、新たな研究領域が形成されたとも言え、当センターからの発信により国内のみならず海外において周辺研究領域に対する波及効果は、予想を遙かに超えるものであった。AMは発見後10年、グレリンは3年余りであることから、両者の研究の成熟程度は異なるが、いずれも発見当時に予想した以上に極めて大きく発展していると言える。現在AMに関する英文論文は世界中で1,200編以上、グレリンに関してはわずか3年余りで約400編発表されていることはこれを裏付けるものである。アドレノメデュリンとグレリンはともに、これまでの基礎的研究、病態生理的意義に関する研究および臨床研究の結果から、循環器疾患の治療応用において極めて大きなポテンシャルを持っていると言える。また、第3のナトリウム利尿ペプチドであるC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)についても、局所投与法によりPTCA後の再狭窄の新しい予防法として臨床応用に期待がもてると考えている。

大課題B:「統合的枠組みにおける情報伝達・制御機構の解析」

- 1)循環調節ループの解析: 生体システムは人工システムに比べ、複雑なシステムと考えられる。その複雑性は、履歴、非線形性、多入力多出力、多重負帰還系、分布定数系の組み合わせられた物であり、従来の解析法では生体システムを包括的な枠組みで解析し理解することはできなかった。しかしながら、近年のシステム同定工学の進歩を生理学に応用することにより、生体のような複雑な多重制御系でも十分に解析が可能になった。このことは極めて重要なことになってきた。そこで私たちは近年、急速な進歩を遂げている白色雑音法を生体システム同定に導入し、循環制御系の動的な特性の解明を試みた。その結果、生体制御系も基本的には線形動作をしており、伝達関数やインパルス応答で詳細に特徴を定量化することができることが明らかになった。このことは極端に複雑と思われた循環制御系が制御工学の枠組みで積極的に解析できることを意味しており、従来は意味づけの困難であった観察を、制御工学の立場から合理的な説明ができるようになった。
- 2)循環制御神経系とハードウェアの双方向性のインターフェイスに関する研究: 本研究では、生体の喪失した機能を補完する「脳を聴く」、「脳を創る」戦略に加え、「脳を超える」戦略が治療論理としても可能かどうか検討した。理論的には「脳を超える」バイオニック心不全治療は、心不全のように生体が異常な調節状態に陥った場合には有効と考えられる。異常な調節状態をむしろ是正することにより、調節機能自体が心不全を悪化させる、いわゆる悪循環を断ち切ることができると考えられるからである。本研究ではラットでの動物実験を行い、その結果、バイオニック心不全治療は心機能を改善し梗塞後リモデリングを予防することが明らかになった。それだけではなく、心不全治療の最大の目標である長期生存率を大幅に改善した。この効果は、これまでの心不全ラットを用いた研究で示された薬物療法による治療効果を大きく上回るものであった。バイオニック心不全治療は、「脳を聴く」バイオニックペースメーカや「脳を創る」バイオニック圧反射中枢と比べて生命予後に直結するという特徴をもっている。徐脈性不整脈、重症起立性低血圧とともにそれ自体では生命予後に大きな影響を与える疾患でなく、バイオニック治療はこれらの患者で生活の質を向上させるために必要な機器と位置付けられる。しかしながら、バイオニック心不全治療はその治療のいかによって生命予後が劇的に変化するものであるためにその実現の可否は重要である。心不全患者の多さや高齢化に伴う患者の増加を考えると、その重要性は一層大きなものと考えられる。そのため本治療戦略については特許をすでに出願した。今後、バイオニック心不全治療の臨床応用を進めるために治療装置の小型化、完全植え込み化が必要であり、種々のテクノロジーを駆使して実用化をすすめていく必要がある。

研究成果公表等の状況

(1) 研究発表件数

| | 原著論文による発表 | 左記以外の誌上発表 | 口頭発表 | 合計 |
|----|-----------|-----------|-----------|------------|
| 国内 | 第 期 11 件 | 第 期 43 件 | 第 期 421 件 | 第 期 475 件 |
| | 第 期 10 件 | 第 期 140 件 | 第 期 537 件 | 第 期 689 件 |
| 国際 | 第 期 215 件 | 第 期 1 件 | 第 期 168 件 | 第 期 384 件 |
| | 第 期 322 件 | 第 期 26 件 | 第 期 154 件 | 第 期 504 件 |
| 合計 | 第 期 226 件 | 第 期 44 件 | 第 期 589 件 | 第 期 859 件 |
| | 第 期 332 件 | 第 期 166 件 | 第 期 691 件 | 第 期 1189 件 |

(2) 特許等出願件数

第 期 0 件 (うち国内 0 件、国外 0 件)

第 期 7 件 (うち国内 7 件、国外 0 件)

合計 7 件 (うち国内 7 件、国外 0 件)

(3) 受賞等

第 期 11 件 (うち国内 8 件、国外 3 件)

1. 松尾壽之: 日経バイオテックBP賞大賞 (平成7年度)
2. 池田安宏: 日本循環器学会 Young Investigator's Award (平成7年度)
3. 松尾壽之: 岡本国際賞 (平成8年度)
4. 小亀浩市: 国際血管細胞生物学会 Young Investigator's Award (平成8年度)
5. 宮里幹也: 日本内科学会奨励賞 (平成8年度)
6. 川田 徹: 日本ME学会 Young Investigator's Award (平成8年度)
7. 砂川賢二: Johns Hopkins 大学学士院賞 (平成8年度)
8. 横山知永子: 日本生化学会奨励賞 (平成9年度)
9. 井上裕康: 日本心臓血管作動物質学会賞 (平成9年度)
10. 山口秀樹: 日本心血管内分泌代謝学会若手研究奨励賞 (平成9年度)
11. 松尾壽之: 高峰譲吉賞 (平成9年度)

第 期 10 件 (うち国内 8 件、国外 2 件)

1. 宮田篤郎: 日本神経内分泌学会川上賞 (平成 10 年度)
2. 小亀浩市: 日本血液学会奨励賞 (平成 11 年度)
3. 細田洋司: 日本内分泌学会若手学術奨励賞 (平成 12 年度)
4. 海谷啓之: 日本比較内分泌学会ベストポスター賞 (平成 12 年度)
5. 砂川賢二: 米国心臓学会 Paul Dudley White Award (平成 12 年度)
6. 小亀浩市: 日本血栓止血学会学術奨励賞 (平成 13 年度)
7. 寒川賢治: 岡本国際賞 (平成 14 年度)
8. 片淵剛: 日本心血管内分泌代謝学会若手研究奨励賞 (平成 14 年度)
9. 児島将康: 日本内分泌学会特別奨励賞 (平成 14 年度)
10. 小亀浩市: バイオビジネスコンペ JAPAN 審査委員特別賞 (平成 14 年度)

(4) 主な原著論文による発表の内訳

国内誌 (国内英文誌を含む)

(1) Y. Arai, T. Sugama, K. Hashido, S. Ohishi and T. Mukai: The first exon of the rat aldolase C gene is essential for restoring the chromatin structure in transgenic mice., J. Biochem., 122, 927-938, (1997)

(2) T. Morisaki, K. Sermsuvitayawong, S-H. Byun, Y. Matsuda, K. Hidaka, H. Morisaki and T. Mukai: Mouse Mef2b gene: unique member of MEF2 gene family., J. Biochem., 122, 939-946, (1997)

その他 202 件

国外誌

(1) M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date, M. Nakazato, H. Matsuo and K. Kangawa: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature, 402, 656-660, (1999)

(2) M. Nakazato, N. Murakami, Y. Date, M. Kojima, H. Matsuo, K. Kangawa, S. Matsukura: A role for ghrelin in the central regulation of feeding., Nature 409, 194-198. (2001)

(3) T. Sato, T. Kawada, T. Shishido, M. Sugimachi, J. Alexander, Jr. and K. Sunagawa: Novel therapeutic strategy against central baroreflex failure: a bionic baroreflex system., Circulation 100, 299-304. (1999)

その他 561 件

(5) 主要雑誌への研究成果発表

| Journal | Impact Factor | サブテーマ 1 | サブテーマ 2 | 合計 |
|------------------------------|---------------|---------|---------|----|
| 第 期 | | | | |
| Physiol. Rev. | 30.061 | 1 | 0 | 1 |
| Nature Genet. | 29.6 | 2 | 0 | 2 |
| New Engl. J. Med. | 29.065 | 1 | 0 | 1 |
| J. Clin. Invest. | 14.118 | 1 | 0 | 1 |
| Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. | 10.896 | 2 | 0 | 2 |
| Mol. Cell Biol. | 9.836 | 2 | 0 | 2 |
| Blood | 9.273 | 2 | 0 | 2 |
| Brain Pathol. | 8.654 | 1 | 0 | 1 |
| J. Biol. Chem. | 7.258 | 15 | 0 | 15 |
| J. Am. Coll. Cardiol. | 6.374 | 0 | 2 | 2 |
| Arterioscler. Thromb. Vasc. | 5.861 | 6 | 0 | 6 |
| J. Cereb. Blood Flow Metab. | 5.477 | 1 | 1 | 2 |
| Hypertension | 5.364 | 4 | 0 | 4 |
| 第 期 | | | | |
| Nature | 27.955 | 2 | 0 | 2 |
| Gastroenterology | 13.02 | 1 | 0 | 1 |
| J. Cell. Biol. | 12.915 | 1 | 0 | 1 |
| Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. | 10.896 | 3 | 0 | 3 |
| Circulation | 10.517 | 10 | 3 | 13 |
| Blood | 9.273 | 2 | 0 | 2 |
| Cancer Res. | 8.302 | 2 | 0 | 2 |
| Diabetes | 7.7 | 1 | 0 | 1 |
| J. Biol. Chem. | 7.258 | 27 | 0 | 27 |
| J. Am. Coll. Cardiol. | 6.374 | 2 | 2 | 4 |
| J. Mol. Biol. | 5.826 | 1 | 0 | 1 |
| Hypertention | 5.363 | 8 | 0 | 8 |
| Stroke | 5.33 | 2 | 0 | 2 |