



Title	Studies of potential applications of peptide ligands for the parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein type 1 receptor for therapeutic options of bone and calcium metabolic diseases [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	野田, 寛
Citation	北海道大学. 博士(獣医学) 乙第7135号
Issue Date	2021-06-30
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/82413
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	NODA_Hiroshi_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：野田 寛

審査委員	主査	教授	乙黒	兼一
	副査	教授	滝口	満喜
	副査	准教授	岡松	優子
	副査	教授	荏和	宏明（国際感染症学院）

学位論文題名

Studies of potential applications of peptide ligands for the parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein type 1 receptor for therapeutic options of bone and calcium metabolic diseases

（I型副甲状腺ホルモン受容体に対するペプチドリガンドの骨とカルシウム代謝疾患への適用可能性に関する研究）

I型副甲状腺ホルモン受容体（PTHrP）はFamily BのGタンパク質共役型受容体（GPCR）に属し、2つの異なるペプチドである副甲状腺ホルモン（PTH）と副甲状腺ホルモン関連タンパク質（PTHrP）を内因性のリガンドとして持つ。PTHrPを介したこれら2つのリガンドの作用により、生体内でのカルシウムとリンの恒常性維持に加え、骨組織の成長と代謝制御が行われる。そのため、PTHrPは骨粗鬆症、副甲状腺機能低下症およびJansen型骨幹端異形成症（JMC）を含む骨代謝関連疾患の重要な創薬ターゲットとして位置づけられる。PTHrPを含めてFamily BのGPCRのいくつかは、近年の技術革新により、これまで難しかったタンパク質の立体構造が解かれ、創薬研究の手掛かりが提供され始めている。一方で各リガンドと受容体の相互作用が、受容体下流の各種シグナル伝達応答をどのように制御するかについては、未だ不明な点も多い。また、PTHrPを標的とした臨床的に利用可能な薬剤は、いずれもペプチドリガンドのアゴニストであり、適応症も骨粗鬆症と副甲状腺機能低下症のみである。また、ペプチドの持つ特徴である短い生体内半減期が、幅広いPTHrP関連疾患に対しての臨床応用の実質的な障壁となっている。

JMCはPTH1Rの恒常活性化型変異により引き起こされる骨形成不全であり、骨の成長不全と代謝異常を呈し、有効な治療法は存在しない。本研究ではまず、JMC病態モデルマウスに対して、PTH1Rに対するinverse agonistペプチド

([Leu¹¹, dTrp¹², Trp²³, Tyr³⁶]-PTHrP(7-36))の治療薬としての適用可能性を検討した。JMC変異を骨芽細胞特異的に過剰発現させたマウスに、生後7日目から500 nmol/kgのinverse agonistを1日2回17日間連日皮下投与したところ、JMCマウスの病態の一部、すなわち過剰な骨量増加と骨代謝回転が有意に改善された。

次に、PTHの分泌低下による低Ca血症を呈する副甲状腺機能低下症(HypoPT)の病態モデルラットに対して、ペプチドリガンドの適用可能性を検討した。標準療法のCaとビタミンD製剤の投与は、尿中Ca排泄亢進を伴い、血中Ca濃度を十分正常化できない。近年PTHそのものの補充療法が承認されたが、その血中薬物半減期の短さから、治療効果が不十分である。そこでGタンパク質非結合型構造(R⁰)のPTH1Rへ親和性が強いR⁰選択的リガンドを探索することで、アゴニスト作用の持続するPTH/PTHrPハイブリッドアナログである

[Ala^{1,3,12}, Gln¹⁰, Arg¹¹, Trp¹⁴]-PTH(1-14)/PTHrP(15-36)(modified-PTH/PTHrP)を見出した。Modified-PTH/PTHrPは、HypoPTの病態モデルラットにおいて、単回皮下投与で血中薬物濃度非依存的に24時間以上の持続的な血中Ca上昇作用を示し、11日間の連日皮下投与では、ビタミンD製剤とは異なり、尿中Ca排泄を亢進せずに血中Caを正常化した。さらに、中性付近での溶解性を高めた臨床候補薬剤である[Ala^{1,3,12,22}, Gln¹⁰, Arg¹¹, Trp¹⁴, Lys²⁶]-PTH(1-14)/PTHrP(15-36)(long acting-PTH)の創成にも成功した。

本研究において、JMCにはinverse agonistの適用可能性を、また副甲状腺機能低下症にはシグナル持続性の強いlong acting-PTHの適用可能性を示したことで、それぞれの疾患への新たな治療選択肢が提示されると共に、PTH1Rの持つ薬剤標的としての幅広い可能性が改めて示された。さらに、ペプチド薬が持つ短半減期という薬物動態的課題に対し、R^G/R⁰選択性という結合様式に基づいたシグナル持続性の強いペプチドリガンドの選別により、作用の持続する薬剤を創出できる可能性が示された。近年の研究からこのコンセプトはPTH1R以外のGPCRへも共有される可能性が高く、本研究での知見はPTH1R関連疾患のみならず、広く他のGPCR関連疾患に対する薬剤開発に有用と考えられ、今後の発展が期待される。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者野田寛氏が博士(獣医学)の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。