HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第7135号
Issue Date	2021-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/82413
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NODA_Hiroshi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　苅和　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（PTHR1）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。PTHR1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、PTHR1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。PTHR1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、PTHR1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PTHR1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 PTHR1 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、PTHR1 に対する inverse agonist ペプチド（[Leu^{11},dTrp^{12}, Trp^{23},Tyr^{36}]-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（R^0）の PTHR1 へ親和性が強い R^0 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},Gln^{10},Arg^{11},Trp^{14}]-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},Gln^{10},Arg^{11},Trp^{14},Lys^{26}] -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、PTHR1 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/R^0 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 PTHR1 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 PTHR1 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。