



降圧作用を発揮するペプチド分解酵素 DPP III を発見 — 難治性高血圧に対する新たな治療法開発に道筋 —

本学、生化学・分子生物学講座（分子病態生化学部門）の扇田久和教授らの研究グループが、新たな降圧作用を持つペプチド分解酵素 DPP III を見出しました。この研究成果は、米国医学雑誌「Hypertension」9月号に掲載されます。

DPP III (Dipeptidyl peptidase III) は、これまでに臨床応用されている降圧薬とは全く異なるメカニズムで高血圧を是正する作用があることを世界で初めて明らかにしており、現在この成果について特許申請中です。

POINT

- DPP III(Dipeptidyl peptidase III)は、特定のアミノ酸配列を持つポリペプチドのN末端2残基（2個のアミノ酸）を分解するペプチド分解酵素である。
- DPP III がアンジオテンシン II（アミノ酸8残基からなるポリペプチド）を分解する生化学的特性の詳細を明らかにした。
- DPP III が高血圧モデル動物の血圧を低下させること（降圧作用）を世界で初めて明らかにした。
- DPP III を長期連続投与することで、高血圧による心臓や腎臓に対する悪影響を抑制できた。この抑制効果は、既存の降圧薬と同等以上であった。
- 現在臨床応用されている降圧薬とは異なるメカニズムで降圧作用を発揮する。
- 単独あるいは既存の降圧薬との併用により、これまでの治療薬が効きにくい難治性、血圧コントロール不良の高血圧に対する新たな治療薬として応用できる可能性がある。

つきましては、本件について広く市民に周知いたしたく、報道方よろしくお願いたします。
(別紙) 内容詳細

《詳細に関するお問い合わせ》

滋賀医科大学生化学・分子生物学(分子病態生化学)
教授 扇田 久和
TEL: 077-548-2161

《プレスリリースの発信元》

滋賀医科大学 企画課 (担当: 草野・奥村)
TEL: 077-548-2012
e-mail: hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

別紙) 内容詳細

降圧作用を発揮するペプチド分解酵素 DPP III を発見

－ 難治性高血圧に対する新たな治療法開発に道筋 －

【研究背景と経緯】

生活習慣病の代表的疾患である高血圧の患者は、日本を含む先進国で非常に多く（日本では推定約 3,000 万にも達するとされている）、現在までに様々な種類の治療薬（降圧薬）が開発され臨床応用されているものの、高血圧患者数は増加の一途であり、全く減少していない。このことは既存の治療薬で十分ではなく、さらに新たな機序の降圧薬が必要であるということを意味している。DPP III (Dipeptidyl peptidase III) は分子量約 80kDa のタンパク質であり、3 から 10 アミノ酸で構成されるポリペプチドのうち、特定の配列を持つポリペプチドの N 末端 2 残基 (2 個のアミノ酸) を分解するペプチド分解酵素である。これまでに、DPP III がアンジオテンシン II (アミノ酸 8 残基からなるポリペプチド) を分解できるとの報告はあったものの、その詳細については全く不明であった。

【研究内容】

まず、DPP III がアンジオテンシン II を分解する酵素学的特性の詳細を明らかにした (ミカエリス定数 $K_m = 3.7 \times 10^{-6}$ mol/L、最大反応速度 $V_{max} = 3.3 \times 10^{-9}$ mol/L/sec)。次に、アンジオテンシン II 負荷により高血圧状態にしたマウスに DPP III を尾静脈から投与すると、著明に血圧を下げる事ができた (図 1)。この降圧作用は、アンジオテンシン II 特異的であった。また、静脈投与した DPP III は、約 1 日で体内からほぼ消失した。この DPP III による降圧効果は、ノルアドレナリン負荷による高血圧マウスや、正常血圧マウスでは見られなかったことから、アンジオテンシン II 特異的な作用であると考えられた。

アンジオテンシン II 負荷の初期から DPP III を 2 日に 1 回ずつ長期間連続投与した場合、アンジオテンシン II による血圧上昇 (高血圧) を顕著に抑制した。この高血圧が持続すると、心臓では心肥大や線維化 (図 2)、腎臓では尿中アルブミン排泄量が増加するなど様々な臓器障害 (悪影響) が出て来るが、DPP III を長期間連続投与するとこれらの臓器障害をしっかりと抑制する事ができた。また、この様な DPP III の作用については、実際に高血圧治療薬として処方されているカンデサルタンと同等以上であった。

以上、DPP III のアンジオテンシン II 分解における酵素学的特性の詳細を明らかにすると共に、世界で初めて DPP III が高血圧動物モデルで降圧作用を発揮することを突き止めた。さらに、DPP III の長期投与により高血圧から臓器を保護できることを実証した。

【今後の展開】

DPP III は、今までにないメカニズムで降圧作用を発揮することから、既存の降圧薬との併用による有効性などを探っていく。特に、腎不全・腎透析患者などでは既存の内服薬では全くコントロールできない難治性の高血圧をしばしば見かけるが、本研究の成果は、このような患者に対する降圧薬として適用できる可能性がある。すなわち、これまでコントロール不十分であった治療抵抗性・難治性の高血圧に対する新たな治療法の 1 つとして今後、臨床応用できる可能性がある。

【参考図】

高血圧マウス

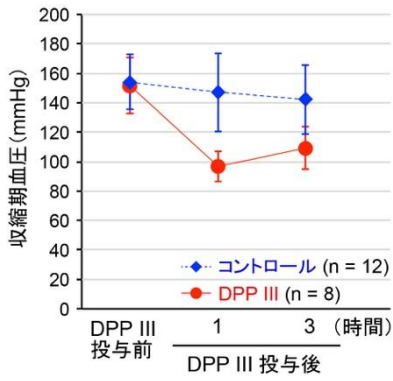


図 1: DPP III による降圧作用

マウス心臓

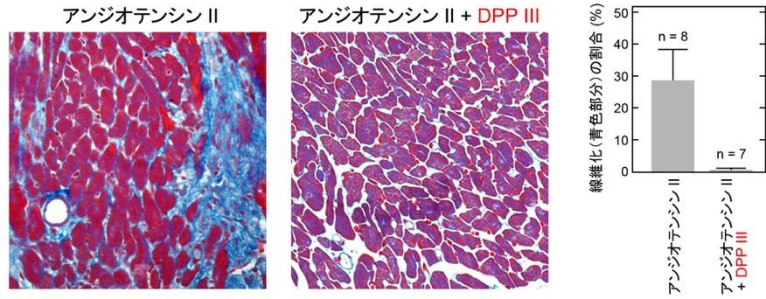
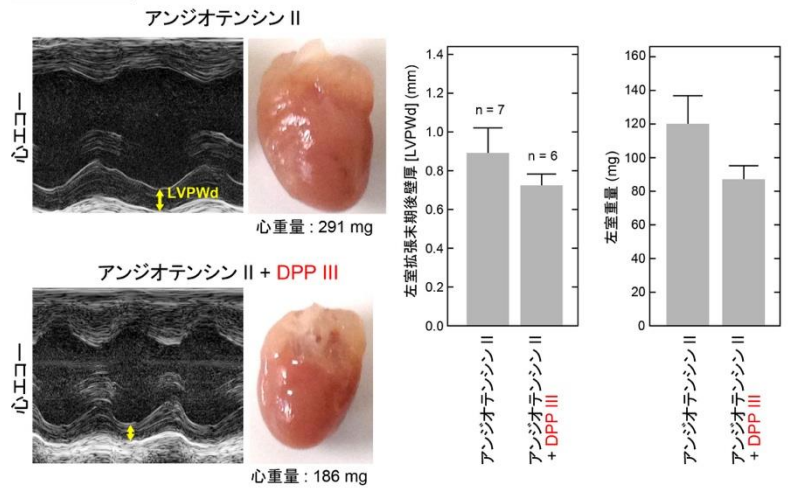


図 2: アンジオテンシン II による高血圧が心臓に及ぼす悪影響を DPP III が抑制