

心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、その多彩な生理作用と臨床応用

アスピオファーマ株式会社 創薬評価研究部
グループ長 古谷 真優美

はじめに

心房性ナトリウム利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide, ANP)が世界に先駆けて本邦で単離同定されたのは1984年、今から25年前のことである。ANPの発見は、従来ポンプ器官と考えられてきた心臓がホルモンを分泌する内分泌器官であることを示す画期的なものであった。この発見が端緒となり、エンドセリンなど、心血管組織から分泌されるホルモンがその後多数見出され、心血管内分泌代謝学という新しい学問体系が発展した。本セミナーではANPの発見と急性心不全治療薬としての開発の経緯、そして、近年明らかになったANPの新たな生理作用と今後の展望について紹介する。

ANP 発見の経緯

ANP 発見の最初の手がかりは、1956年に Kisch がモルモット心房細胞に特殊な顆粒があることを見出したことにある。ついで Jamieson と Palade はこの顆粒が多く哺乳動物の心房に存在することを発見し、これを「心房性特異顆粒」と名づけ、またこれが形態学的に内分泌細胞中のホルモン貯蔵顆粒と類似することを指摘した。この顆粒の生理的意義はその後長く不明であったが、deBold は1979年に心房性特異顆粒の数が体液量の変化や食塩摂取により著しく変動すること、1981年にラットの心房抽出物中にナトリウム利尿活性、及び降圧活性を持つ因子が存在することを報告した。これらの発見を契機に、その因子の本体解明に向けた研究が進展し、1984年、寒川、松尾はヒト心房より28個のアミノ酸よりなるANPを単離同定した。

その後の研究により、brain [B-type] natriuretic peptide (BNP)、C-type natriuretic peptide (CNP) というリガンドファミリー、および受容体システムが同定され、現在ナトリウム利尿ペプチドファミリーは、ANP, BNP, CNP という3種のリガンドと、NPR-A (GC-A)、NPR-B (GC-B)、及び Clearance 受容体 (C 受容体) という3種の受容体で構成されると理解されている。ANP と BNP は心臓より分泌される循環ホルモンであり、両者は NPR-A に結合し、cGMP をセカンドメッセンジャーとして、利尿作用、血管拡張作用などの生理活性を発現する。一方、CNP は NPR-B の内因性リガンドであり、中枢、血管、骨などで局所因子として作用する。

急性心不全治療薬ハンブ®の開発

ANP は強力な利尿・Na 利尿作用、血管拡張作用を有することから、その発見当初より高血圧症、浮腫性疾患、腎不全、心不全など種々の疾患への臨床応用が期待された。Saito らは、うっ血性心不全患

者にヒト型 ANP を 30 分持続静注すると、前負荷、後負荷の両者が減少したことに基づく心機能改善効果が得られることを 1987 年に報告した²⁾。

我々は、ANP の発見時からその生産・製造、薬理作用などに関する研究を開始した。急性心不全患者における臨床第Ⅲ相試験では、プラセボを対照としてヒト型 ANP (carperitide) 0.1 μ g/kg/min の 60 分間持続静注による有効性と安全性を評価した。この結果、carperitide は投与開始 30 分後に収縮期血圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、及び右房圧を有意に低下させ、心係数、及び一回心拍出係数を有意に上昇させた。また、自覚症状を有意に改善させた³⁾。これらの試験成績をもって、本邦ではヒト ANP が「ハンブ[®]注射用 1000」として 1995 年に認可された。以来約 14 年が経過し、現在急性心不全の第一選択薬として広く臨床応用されるに至っている⁴⁾。carperitide は血管拡張作用、利尿作用により、急性心不全時に亢進した前負荷・後負荷を軽減させ、自覚症状を改善するのみならず、過剰に分泌された血管収縮性の神経体液性因子に対して拮抗作用や分泌抑制作用を持つ唯一の急性心不全治療薬である。近年、心不全の悪化、急性増悪の要因が神経体液性因子の亢進であると理解されるようになり、ANP の心保護作用が注目されている。

一方、血中 ANP や BNP 濃度は心不全の進展に伴って増加する。特に BNP 濃度の変動が大きいこと、血中 BNP の由来はほとんど心室由来であることから、血中 BNP 濃度の変化は、心機能の優れたマーカーとなることが判明し、心疾患のスクリーニングや、心不全治療の適正化指標として活用されている。

ANP の新たな生理作用

ANP の臨床開発と並行して、ファミリーペプチドである BNP、及び CNP、そして受容体が同定され、これらの遺伝子改変動物を用いた研究が進展した。この結果、ANP や BNP が循環ホルモンとしてだけでなく、心臓局所因子として心肥大や線維化を抑制することが判明した。また、ANP の血管拡張作用は、内皮細胞に依存せず、血管平滑筋に対する直接作用であるが、ANP は血管内皮細胞に働いて、血管内水分量の調節や血管新生に働くことがわかった。さらに、白血球や脂肪細胞が ANP の標的細胞であることが示され、ANP が炎症性サイトカインの産生を抑制することや⁵⁾、脂肪分解作用や脂肪細胞からのアディポサイトカイン産生調節作用を持つことが報告された。臨床的には、ANP の臓器保護作用に関心がもたれ、最近 ANP の急性腎不全、末梢動脈閉塞症、心筋梗塞（再灌障害）に対する有用性が臨床研究で示されている^{6),7)}。

おわりに

以上のように、ANP を始めとするナトリウム利尿ペプチドファミリーの発見は、心不全の新しい診断法、及び治療法の確立を導いた。最近、ANP と炎症・免疫や、肥満・メタボリックシンドロームとの関係が注目されているが、今後の研究の進展により、さらに ANP 系の病態生理的意義が明らかになることが期待される。

参考文献

1. Kangawa K, Matsuo H. Purification and identification of human atrial natriuretic peptide from human atria. *BBRC*. 1984; 118: 131-9.
2. Saito Y, Nakao K, Nishimura K, Sugawara A, Okumura K, Obata K, Sonoda R, Ban T, Yasue H, Imura H. Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 1987; 76: 1362-74.
3. 飯塚昌彦、杉本恒明、安田寿一、井村裕夫、河合忠一、小畑博敬、中尾一和、村上知行、中島光好. 急性心不全に対するカルペリチド(SUN 4936)の臨床的有用性の検討—プラセボを対照とした多施設共同二重盲検比較試験—臨床と研究 1993; 70: 2602-18.
4. 急性心不全治療ガイドライン(2006年改訂版) 班長 丸山幸雄. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2004-5年度合同研究班報告)
5. Morita R, Ukyo N, Furuya M, Uchiyama T, Hori T Atrial natriuretic peptide polarizes human dendritic cells toward a Th2-promoting phenotype through its receptor guanylyl cyclase-coupled receptor A. *J Immunol*. 2003; 170: 5869-75.
6. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet*. 2007; 370: 1483-93.
7. Kasama S, Furuya M, Toyama T, Ichikawa S, Kurabayashi M. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1485-94.

略 歴

古谷 真優美 (ふるや まゆみ)

E-mail: furuya.mayumi.cs@asubio.co.jp

- 1981年 京都大学薬学部薬学科卒業
- 1981年 サントリー株式会社入社 生物医学研究所配属
- 1992年 学位取得 (京都大学博士 (薬学))
- 2003年 第一サントリーファーマ株式会社 生物医学研究所 チームリーダー
- 2007年 アスビオファーマ株式会社 創薬評価研究部 グループ長
現在に至る