

日本学士院賞 受賞者

寒川賢治



専攻学科学目 生化学

生年 昭和二十三年八月

略歴 昭和四六年 三月

同 五一年 三月

同 五二年 三月

同 五二年 一月

平成 二年 七月

同 五年 四月

同 八年 一月

同 一三年二月

同 一七年 四月

同 一七年 四月

同 一九年 四月

愛媛大学文理学部理学科卒業

大阪大学大学院理学研究科博士課程修了

理学博士

宮崎医科大学医学部助手

宮崎医科大学医学部助教授

国立循環器病センター研究所生化学部部長

京都大学大学院医学研究科教授（併任）

京都大学医学部探索医療センター教授（併任、平成一八年二月まで）

国立循環器病センター研究所副所長

国立循環器病センター研究所先進医工学センター長（併任）

国立循環器病センター研究所所長（現在に至る）

## 理学博士寒川賢治氏の「新しい生理活性ペプチドの発見とその基盤的研究——グレリンを中心として——」に対する授賞審査要旨

生体がホメオスタシス（恒常性）を維持し健全に機能するためには、情報伝達および機能調節機構による複雑で巧妙な制御が必要であり、その破綻が疾患の発症に繋がる。寒川氏は、これらの制御系を解明するためのアプローチの一つとして、それまで未知の生理活性ペプチドを探索・発見し、それによる新しい生体調節機序を明らかにする研究を進めている。新規ペプチドの探索は容易ではないが、その発見はその後の研究の飛躍的な発展へと繋がり、非常に大きなインパクトを与える。

寒川氏は独自の超微量ペプチド探索法を開発し、この方法論による一連の研究において、これまでに三〇種以上の新規ペプチドの発見に貢献している。脳からのペプチド類の発見に続き、哺乳類の心臓ならびに脳から三種の新しいナトリウム利尿ペプチド、 $\text{ANP}$ （一九八四年）、 $\text{BNP}$ （一九八八年）および  $\text{CNP}$ （一九九〇年） $\text{C}$  を発見、

その構造を決定した。なかでも、ヒト心臓からの  $\text{ANP}$  の単離は、心臓が循環調節に関わるホルモンを産生・分泌する内分泌器官としての機能を併せ持つことを物質的に証明した画期的なもので、その後のナトリウム利尿ペプチド研究の爆発的な進展や臨床応用において極めて重要な物質的基盤となった。

ついで寒川氏は、一九九三年にヒト褐色細胞腫組織から強力な血管拡張作用を有するペプチドとして、 $\text{アドレノメデュリン}$ （ $\text{Atrionemulin}$ ） $\text{A}$  を発見し、構造を決定するとともに、その機能の解明を進めた。その結果、 $\text{アドレノメデュリン}$  は、循環器系の疾患や炎症性の疾患と密接に関連し、これらの疾患において血管拡張作用のみならず心機能の制御、心臓や血管の細胞のアポトーシスの抑制、細胞増殖の制御、抗炎症作用、血管新生作用など多彩な生理作用を介して、循環不全に対して代償的に機能することを明らかにしており、 $\text{ANP}$  や  $\text{BNP}$  に続くペプチド性薬剤として治療応用にも大きな期待が持たれている。

このような永年の生理活性ペプチドの探索と機能解析に関する研究業績を背景にして、寒川氏は  $\text{グレリン}$ （ $\text{Ghrelin}$ ）と名づけた新規ペプチドをラットおよびヒトの胃組織より発見し構造を決定した（一九九九年）。下垂体からの成長ホルモン分泌の促進に関わる、未知の因子が脳内に存在するものと想定され、この因子の同定をめざ

してそれまで二〇年以上にわたり、世界中の多くのグループが精製を試みていたが成功していなかった。寒川氏による胃からのグレリンの発見は、この未知の因子を世界に先駆けて明らかにした極めて画期的なものである。グレリンは、二八残基のアミノ酸よりなるペプチドであり、成長ホルモンの分泌を強力に促進する作用を有するが、脂肪酸（オクタン酸）で修飾されることにより初めて活性を示すという、これまでに例を見ない構造のペプチドである。グレリンにおける脂肪酸修飾のような翻訳後修飾は、現在のところゲノム情報から推定することが困難であることから、グレリンの発見はポストゲノム研究として、実際に機能する生体内物質の構造解明の重要性を示したという意味で大きな意義を持つものと言える。グレリンは成長ホルモンの分泌以外にも、消化管から脳に送られる唯一の摂食シグナルとして、食欲促進、エネルギー代謝調節などにも関与する。さらに最近、血管拡張、心臓や血管の保護作用など循環器系においても重要であることが明らかになるとともに、抗老化（anti-aging）ホルモンとしての意義においても注目されている。このようにグレリンの発見は、生体調節機序の新分野を開拓したものといえる。

寒川氏は、上記のグレリンを中心とした一連の生理活性ペプチドに関する研究業績に対して、武田医学賞（平成一七年度）、上原賞

（平成一八年度）など、また海外からも Asia Oceania Medal（二〇〇五年、英国内分泌学会）、Wertheimer Award（二〇〇六年、国際肥満学会）を授与されている。一方、米国トムソン・サイエンティフィック社の調査から、寒川氏のグレリンに関する研究は、二〇〇〇年から二〇〇一年の二年間に発表された論文の中で著しく高い被引用回数（上位〇・一％）を持つ論文数（Hot Paper 数・八編）において、自然科学分野全体で世界ランキング第一位との評価を受けた。講演等に関しても、Karolinska Institute Nobel Conference（二〇〇四年）へ日本から唯一招聘されるなど、多数の国際学会の特別講演等に招聘され、国際的にも極めて高い評価を受けている。

以上のように、寒川氏の一連の研究は、独自の方法論から出発して、ゲノム科学のみでは解明が困難な新しい生体調節機序を、内因性生理活性ペプチドの同定という物質レベルで証明したものであり、中でも胃で産生されるグレリンの発見は、特筆すべき業績であると言える。さらには、寒川氏の研究は、これらの生体内ペプチドを病態の解明や治療応用へと繋げるものであり、非常に独創的であるとともに社会的にも極めて意義の大きい研究である。

#### 主な著書・論文の目録

##### 〔原著論文〕

1. Kangawa, K., Minamino, N., Fukuda, A., and Matsuo, H. Neuropeptide K, A

- novel mammalian tachykinin identified in porcine spinal cord. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 114: 533-540, 1983
2. Kangawa, K., and Matsuo, H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-h-ANP). **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 118: 131-139, 1984
  3. Kangawa, K., Tawaragi, Y., Okawa, S., Mizuno, A., Sakuragawa, Y., Nakazato, H., Fukuda, A., Minamino, N., and Matsuo, H. Identification of rat gamma atrial natriuretic polypeptide and characterization of the cDNA encoding its precursor. **Nature** 312: 152-155, 1984
  4. Kangawa, K., Fukuda, A., and Matsuo, H. Structural identification of beta- and gamma-human atrial natriuretic polypeptides. **Nature** 313: 397-400, 1985
  5. Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N., and Matsuo, H. A new natriuretic peptide in porcine brain. **Nature** 332: 78-81, 1988
  6. Sudoh, T., Minamino, N., Kangawa, K., and Matsuo, H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 168: 863-870, 1990
  7. Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., Ichiki, Y., Nakamura, S., Matsuo, H., and Eto, T. Adrenomedullin a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 192: 553-560, 1993
  8. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., and Kangawa, K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature** 402: 656-660, 1999
  9. Hosoda, H., Kojima, M., Matsuo, H., and Kangawa, K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. **J. Biol. Chem.** 275: 21995-22000, 2000
  10. Hosoda, H., Kojima, M., Matsuo, H., and Kangawa, K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 279: 909-913, 2000
  11. Nagaya, N., Satoh, T., Nishikimi, T., Uematsu, M., Furuchi, S., Sakamaki, F., Oya, H., Kiyotani, S., Nakamishi, N., Goto, Y., Masuda, Y., Miyatake, K., and Kangawa, K. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. **Circulation** 101: 498-503, 2000
  12. Nagaya, N., Nishikimi, T., Uematsu, M., Satoh, T., Kiyotani, S., Sakamaki, F., Kakishita, M., Fukushima, K., Okano, Y., Nakamishi, N., Miyatake, K., and Kangawa, K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. **Circulation** 102: 865-870, 2000
  13. Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., and Matsukura, S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. **Nature** 409: 194-198, 2001
  14. Nagaya, N., Uematsu, M., Kojima, M., Ikeda, Y., Yoshihara, F., Shimizu, W., Hosoda, H., Hirota, Y., Ishida, H., Mori, H., and Kangawa, K. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. **Circulation** 104: 1430-1435, 2001
  15. Date, Y., Murakami, N., Toshina, K., Matsukura, S., Niijima, A., Matsuo, H., Kangawa, K., and Nakazato, M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. **Gastroenterology** 123: 1120-1128, 2002
  16. Hosoda, H., Kojima, M., Mizushima, T., Shimizu, S., and Kangawa, K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. **J. Biol. Chem.** 278: 64-70, 2003

18. Mori, K., Miyazato, M., Ida, T., Murakami, N., Serino, R., Ueta, Y., Kojima, M., and Kangawa, K. Identification of neuromedin S and its possible role in the mammalian circadian oscillator system. *EMBO J.* 24: 325-335, 2005
19. Date, Y., Shimbara, T., Koda, S., Toshinai, K., Ida, T., Murakami, N., Miyazato, M., Kokame, K., Ishizuka, Y., Ishida, Y., Kageyama, H., Shioda, S., Kangawa, K., and Nakazato, M. Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab.* 4: 323-331, 2006

## [参考文献]

1. Kojima, M., Hosoda, H., Matsuo, H., and Kangawa, K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol. Metab.* 12: 118-122, 2001
2. Kojima, M., Hosoda, H., and Kangawa, K. Clinical endocrinology and metabolism. Ghrelin, a novel growth-hormone-releasing and appetite-stimulating peptide from stomach. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 18: 517-530, 2004
3. Nagaya, N., and Kangawa, K. Adrenomedullin in the treatment of pulmonary hypertension. *Peptides* 25: 2013-2018, 2004
4. Kojima M., and Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol. Rev.* 85: 495-522, 2005
5. Kojima M., and Kangawa K. Drug Insight: the functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone. *Nat. Clin. Pract. Endocr. Metab.* 2: