

新規デスアシルグレリン受容体をターゲットとした薬剤性心障害ならびに心不全全般における予防、治療薬の創薬



国立がん研究センター東病院支持・緩和研究開発支援室

特任研究員：上園 保仁

CPOT #21-A-06

ビジョン

- ドキソルビシン（DOX）等の抗がん薬は6～30%で晩発性を含む心毒性を示し、患者 Quality of Life（QOL）の著しい低下をきたす。
- DOX 心毒性を改善するメカニズムの探求を行う中で、グレリンからアシル基のはずれた、グレリン受容体に結合しないデスアシルグレリン（DAG）が心毒性改善を示すことを見出し、さらに不明であった DAG の新規受容体（DAGR）を初めて同定した。
- DAG/DAGR シグナルは、心不全をきたす病態シグナルに働き、心不全を改善できる可能性を見出した。
- DAGR 活性化化合物は、DOX 心毒性改善薬を含む心不全全般の治療薬シーズになる可能性がある。
- 独自の DAG/DAGR アッセイスクリーニングシステムを用い、すでに内因性 DAG の効果を上回る新規ペプチドを同定している。

新規性・優位性

- 1) 新規 DAGR のシグナルメカニズム情報を有しているのは申請者グループのみである。
- 2) DAGR ノックアウト細胞およびノックアウト（コンディショナル）マウスを用いた DAG の効果の情報を有している。
- 3) DAG/DAGR シグナルを利用した DAG 様化合物を同定するための in vitro スクリーニング系を構築しており、すでに内因性 DAG 作用を上回る新規ペプチドを同定している。
- 4) DAG/DAGR が全般的な心不全改善効果を有する可能性についての Mode of Action（MOA）をほぼ得ている。

企業導出に重要な創薬ターゲットの同定、新規ペプチドスクリーニング法開発、内因性 DAG を上回る新規ペプチドを有している。また、DAGが心不全治療につながるメカニズム MOA を明らかにしている。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・化学/繊維・医療/検査（機関）
 バイオテック/創薬支援
 ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

- 1) 新規DAGR情報を共有し非臨床レベルから創薬を協働する
- 2) 特許（申請準備中）の共同出願
- 3) 非臨床試験を終了させ、共同での企業導出をめざす

研究概要

Key Words: #低分子化合物, #バイオマーカー, #シグナル伝達解析, #創薬, #支持療法

【背景】

抗がん薬 DOX:
 がん化学療法に欠かせないアントラサイクリン系薬剤
 持続的あるいは晩発性の心毒性が出現し、がん治療の完遂を妨げる
 → 患者の生活の質（Quality of Life）の長期低下

治療を完遂するため、心毒性を軽減する治療法の開発が重要

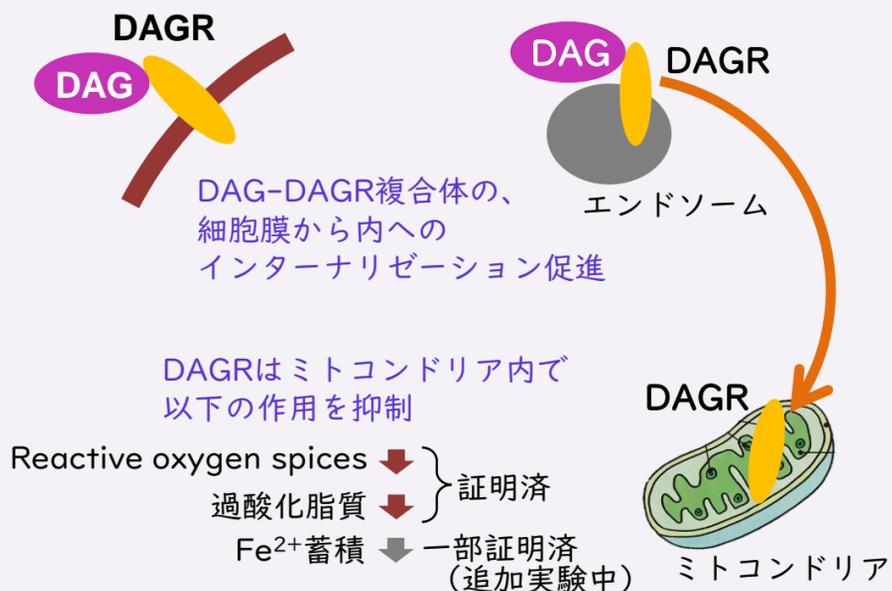
【概要】

私たちは、グレリン（食欲促進ペプチド、児島らが発見1999年文献1）からアシル基がはずれたペプチドである DAG が抗がん薬 DOX による心毒性を改善することを見出した。現在 DAG はグレリン受容体シグナルを介さず、固有の DAGR により作用すると考えられている（文献2,3,4）。
 私たちは、新規 DAG 受容体を同定した。加えて DAG/DAGR シグナルは心機能障害（心不全）を引き起こすと考えられるシグナルを改善することがわかった。
 現在までに DAG/DAGR アッセイスクリーニングシステム（開発済）を用い、内因性 DAG の作用を上回る新規ペプチドを同定している。

【関連文献】

1. Kojima, Masayasu, et al. (1999) Nature 402: 656-660.
2. Baldanzi, Gianluca, et al. (2002) J Cell Biol 159: 1029-1037.
3. Yanagi, Shigehisa, et al. (2018) Cell Metab 27: 786-804.
4. Xiao M, et al. (2014) Am J Physiol Endocrinol Metab 306: E311-323.

DAG/DAGRシグナルの活性化はDAG/DAGR複合体の細胞内インターナリゼーションを促進し、ミトコンドリア内に移動したDAGRがDOX心障害ならびに心不全につながるいくつかの病態を抑制



心不全につながる病態をDAGが抑制

DAG-DAGRシグナルはDOX心障害を含む汎心不全治療に関与？

- Apoptosis ↑
- Ferroptosis ↑
- Autophagy ↑
- 活性酸素 ↑

Drug discovery for improvement of anti cancer-induced cardiotoxicity and pan heart insufficiency, focusing on the desacyl-ghrelin and its cognitive receptor-mediated signaling

CPOT #21-A-06

Yasuhito UEZONO, MD. Ph.D.
Researcher, Hospital East/NCC



Vision

- Anticancer drugs such as doxorubicin (DOX) exhibit 6-30% of cardiotoxicity, which worsen the quality of life of cancer patients.
- We discovered desacylghrelin (DAG) that was removed acyl residues from ghrelin and fail to bind to the ghrelin receptor, improved DOX-induced cardiotoxicity. Further, we identified a novel DAG receptor (DAGR).
- DAG/DAGR signals may improve heart failure through suppression of pathophysiological signals to cause heart failure.
- DAGR-activating compounds could be therapeutic seeds for improvement of heart failure, including DOX cardiotoxicity.
- Using a novel DAG/DAGR screening system, we already identified novel peptides that overcome endogenous DAG profiles.

Innovation

- 1) Only the applicant group has information on the novel DAG/DAGR pathway signaling.
 - 2) We have information on the effects of DAG using DAGR-knockout cells and conditional knockout mice.
 - 3) We constructed a screening system to identify DAG-like compounds through DAG/DAGR signals, and already identified compounds exceeding the properties of DAG.
 - 4) Mode of Action (MOA) how DAG improves pathophysiological status of heart failure has almost been obtained.
- As such, we have identified ① drug discovery targets required for licensing-out, ② developed a new screening method, and ③ novel peptides exceeding endogenous DAG.
- ④ We clarified MOA of DAG/DAGR signal.

Partnering

【Expected partners】

Pharmaceuticals · Chemical
Drug Discovery Service
Venture capitals

【Expectation】

We would like to 1) do collaborative study from non-clinical stage sharing with the information of DAG/DAGR signaling,
2) co-apply for this patent and 3) complete non-clinical study and license it out.

Research Outline

Key Words: #Small molecule, #Biomarker, #Signal analysis, #Drug development, #Supportive care

【Background】

Anticancer drug DOX

Anthracyclines are essential for cancer chemotherapy. Persistent or late-onset cardiotoxicity develops and impedes completion of cancer treatment.

→ Long-term decline in quality of life (QOL) of cancer patients

In order to complete treatment, it is important to develop treatments that reduce such cardiotoxicity.

【Concepts】

We found that DAG, a peptide with the acyl group removed from ghrelin (an orexigenic peptide, discovered by Kojima et al. Ref. 1), ameliorated the cardiotoxicity caused by the anticancer drug DOX. At present, DAG is thought to act through intrinsic DAGR, not through ghrelin receptor signaling (Refs. 2, 3, 4).

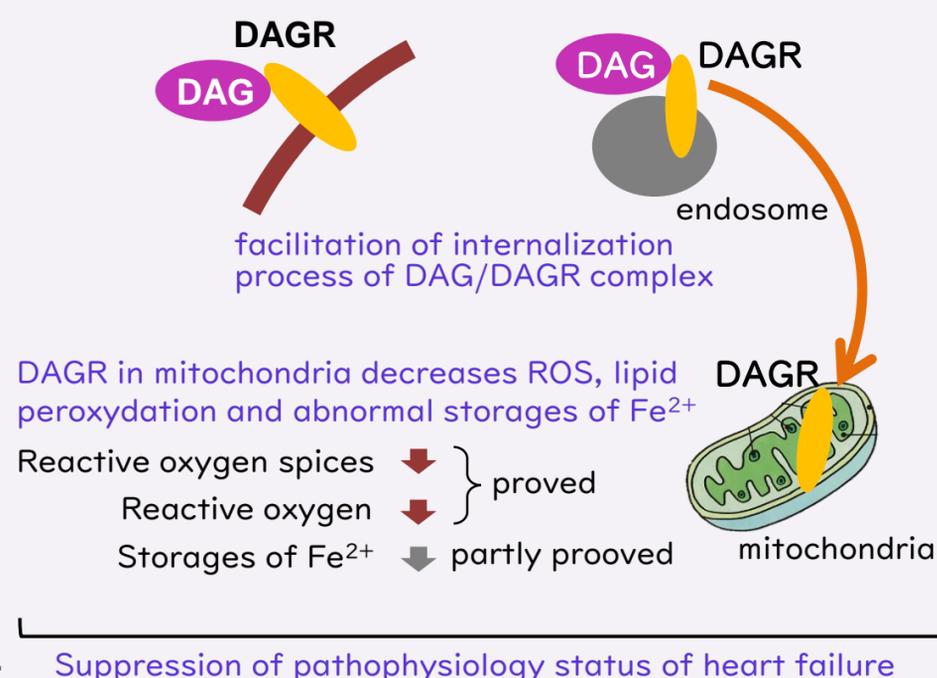
We have identified a novel DAG receptor. In addition, DAG/DAGR signals were found to improve signals supposed to cause cardiac dysfunction (heart failure).

To date, we have utilized the DAG/DAGR assay screening system to identify novel peptides exceeding properties of endogenous DAG.

【References】

1. Kojima, Masayasu, et al. (1999) Nature 402: 656-660.
2. Baldanzi, Gianluca, et al. (2002) J Cell Biol 159: 1029-1037.
3. Yanagi, Shigehisa, et al. (2018) Cell Metab 27: 786-804.
4. Pei, Xiao M, et al. (2014) Am J Physio Endocrinol Metab 306: E311-323.

Activation of DAG/DAGR signaling suppresses cardiac insufficiency including DOX-induced cardiotoxicity by improving pathophysiological status of hearts



Mechanisms of occurrence of heart failure

Apoptosis ↑
Ferroptosis ↑
Autophagy ↑
Reactive oxygen ↑