

抗がん剤による心毒性を改善するデスアシルグレリンの新規受容体同定およびin vitro、in vivoスクリーニング系を用いた心毒性予防・治療薬の創薬開発

C POT # 21-A-06

国立がん研究センター/
先端医療開発センター/支援療法プロジェクト
プロジェクトリーダー：上園 保仁



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

ドキソルビシン (DOX) は、分子標的薬が効果をあげている今日においても、依然としてがん化学療法に欠くことのできないアントラサイクリン系薬剤である。しかしながら、ドキソルビシンには持続的あるいは晩発性の心毒性の出現が知られており、心毒性は、患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) の長期低下をきたす。したがって、心毒性軽減法による DOX 治療の最適化のための新たな提案が必須である。

私たちは、**デスアシルグレリン (DAG)** (1999年に児島、寒川らにより見出された食欲促進性ペプチド。グレリン (Kojima M, 1999) からアシル基がはずれたペプチド) が、ラット心筋培養細胞、ゼブラフィッシュおよびマウスモデルで DOX による心毒性を抑制することを見出した (下写真: ゼブラフィッシュ例)。

DAG はこれまで、グレリン受容体とは異なる未同定の受容体を介して作用している可能性が考えられてきた (Baldanzi, G, 2002; Yanagi S, 2018)。

ゼブラフィッシュ胚でのドキソルビシン誘発心不全をグレリンで抑制できる



心毒性 (心嚢拡大像) が出現

心毒性を抑制

私たちは、グレリン受容体 (GHSR) とは全く異なる**新規 DAG 受容体を同定し**、かつ 600万種の人エペプチドスクリーニングの結果、DAG を上回る受容体親和性を示す約 40 種類の新規ペプチドを見出した。これらを用いて DOX の心毒性抑制法を開発し、がん治療の補助療法としての開発を目指す。



新規性・優位性

DOX の心毒性軽減を目指し、ドラッグデリバリーシステムの改良等による DOX 心毒性軽減薬がすでに開発されている。

私たちはそれに加え、新規同定した DAG 受容体を活性化する人工ペプチドを用いることで、新たなアプローチによる DOX 心毒性抑制法開発を目指し、DOX を用いた治療の最適化を提案する。

すでに 600 万種類の配列から DAG 受容体高親和性ペプチド候補のスクリーニングを完了し、動物モデルを用い、その効果を検証中である。

実用化提案

新規 DAG 受容体活性化ペプチドを開発し、臨床応用することにより、DOX の心毒性を抑え、がん患者が予定された期間・投与量の化学療法を実施できる投与治療パッケージを開発する。

心毒性をきたす抗がん薬ならびに分子標的薬は複数あるため、それらによる心毒性抑制への応用も考えている。

また、DAG 受容体のシグナル伝達の分析を進めることで、抗がん薬の補助療法としてのみならず、心機能改善薬としての貢献も期待したい。

知財情報

N/A

連携への関心

- 製薬企業
- 化学/繊維
- バイオテック/創薬支援
- ベンチャーキャピタル

関連文献

- Kojima M, et al. (1999) Nature 402: 656-660.
- Baldanzi G, et al. (2002) J Cell Biol 159: 1029-1037.
- Yanagi S, et al. (2018) Cell Metab 27: 786-804.

Identification of novel receptors for desacyl ghrelin that improves cardiotoxicity induced by anticancer drugs, and development of drugs to prevent and cure cardiotoxicity

CPOT #21-A-06

Yasuhito Uezono, Ph.D.
Project Leader, Supportive Care/EPOC/NCC



Summary

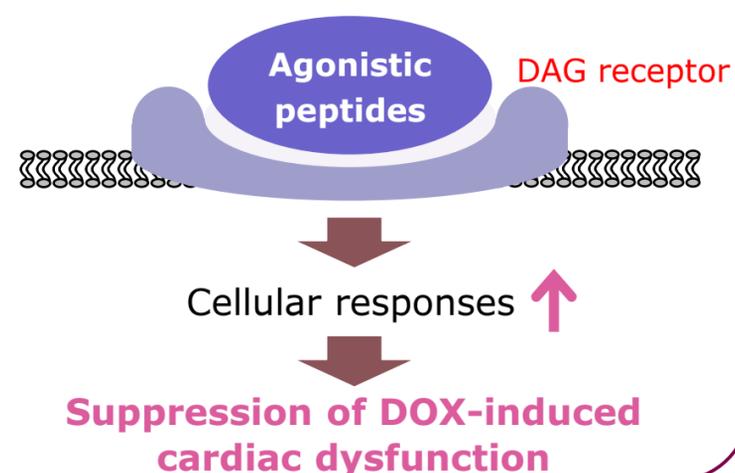
Key Words: #Small molecule, #Biomarker, #Signal analysis, #Drug development, #Supportive care

Even molecular-targeted drug have been put into practical use, conventional chemotherapy in combination with several anti-cancer drugs is still recognized as a standard treatment for many neoplasm. Doxorubicin (DOX) is an anthracycline anti-cancer drug as the basis of chemotherapy. DOX is effective to a wide range malignant tumors such as malignant lymphoma, lung cancer, breast cancer, various gastrointestinal cancers, however, it causes irreversible drug-induced cardiac dysfunction.

Ghrelin is an orexigenic peptide hormone identified by Kojima and Kangawa in 1999 (Kojima M, 1999). **We found that DesAcyl Ghrelin (DAG, deacylated form of ghrelin)** inhibited the cardiotoxicity by DOX to the H9C2 rat cardiomyocytes, zebrafish embryos (see below) and mouse DOX-induced cardiac dysfunction. DAG has been thought to act through unidentified receptors (Baldanzi G, 2002; Yanagi, 2018).

We have identified a novel receptor for DAG and found approximately 40 unique peptides with a high affinity to the DAG receptor which might be able to act as potential agonists. We are developing novel pharmaceutical peptides to prevent DOX-induced cardiac dysfunction.

DAG suppressed DOX-induced expansion of pericardium (Zebrafish embryos)



Innovation

Many approaches to reduce DOX-induced cardiac dysfunction have been developed like by DDS improvement. Beside these approaches, we'd like to commit to optimize DOX treatment with another innovative approaches.

We have already completed the in vitro screening with 6 million different peptide sequences to identify candidates of high-affinity peptide to the DAG receptor. We are currently evaluating their suppressive effects on doxorubicin-induced cardiac dysfunction in animal models.

Expected Utility

We will innovate and develop a novel therapy supporting patients to receive full-dose anti-cancer chemotherapy safely without DOX-induced cardiac dysfunction by using our novel peptides which bind to a novel DAG receptor.

We hope to make this approach utilized for improving any cardiac dysfunction induced by other than DOX as well, by identifying signal pathways of DAG receptor.

IP Information

N/A

Partnering

- Pharmaceuticals
- Chemical/Fibers
- Biotech/Drug Discovery Service
- Venture capitals

Reference

- Kojima M, et al. (1999) Nature 402: 656-660.
- Baldanzi G, et al. (2002) J Cell Biol 159: 1029-1037.
- Yanagi S, et al. (2018) Cell Metab 27: 786-804.