

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

21-A-06

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



ビジョン

- ドキソルビンシン（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 による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、さらにこれまで同定されていないDAG の新規受容体（DAGR）を初めて同定した。
- DAG/DAGR シグナルの活性化は、心不全をきたす病態シグナルに働き、その結果心不全を改善できる可能性を見出した。
- DAGR を活性化する化合物は、DOX 心毒性改善薬として、さらに心不全全般に対応する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 の心毒性改善効果を上回る新規ペプチドを同定している。

市場性

- 新規 DAGR をターゲットとした本製剤は、全く新しい抗がん剤心毒性および心不全症状改善薬に位置づけられる。
- DOX を含むアントラサイクリン系抗がん剤は乳がん、白血病等の標準治療。代替の抗がん剤は現時点ではない。心毒性が最も大きな副作用。
- DOX の市場規模は拡大傾向にあるため、本シーズが実用化された際には、高い需要が期待される。
- **【実用化提案】** 新規 DAGR をターゲットとして、抗がん剤による心毒性および心不全症状に対する内因性 DAG を上回る予防・治療薬を創製する。

新規性・優位性

- 1) 新規 DAGR を同定ならびに DAGR 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）マウスを用いて DAG の効果が特異的であることを証明済み。
- 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 の心毒性改善効果を上回る新規ペプチドを同定している。
- 4) DAG/DAGR が心不全症状を改善する可能性の Mode of Action（MOA）を得ている。

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、非臨床レベルから展開する創薬を協働する
- 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は

- ・がん化学療法に欠かせないアントラサイクリン系薬剤である
- ・持続的あるいは晩発性の心毒性を出現させ、がん治療の完遂を妨げ、患者 QOL を低下させる

がん治療を完遂するためには、心毒性を軽減する治療法の開発が重要である

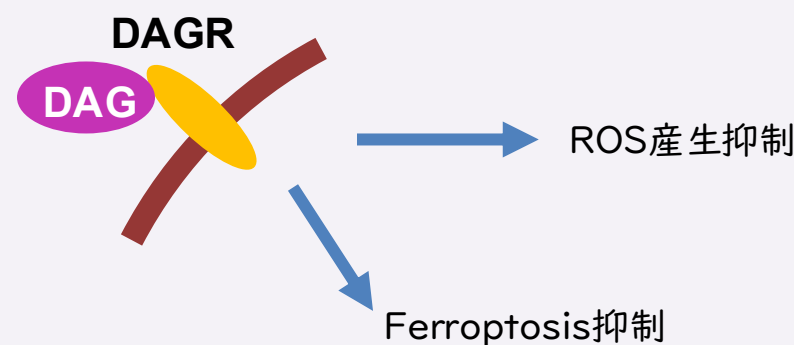
【概要】

- ・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。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（文献2,3,4）。
- ・私たちは、新規 DAGR を初めて同定した。加えて DAG/DAGR シグナルは心機能障害（心不全）を引き起こす一因となるパスウェイを改善することを見出した（Proof of Concept）。
- ・オリジナル DAG/DAGR アッセイスクリーニングシステム用い、内因性 DAG の作用を上回る新規ペプチドを同定している。

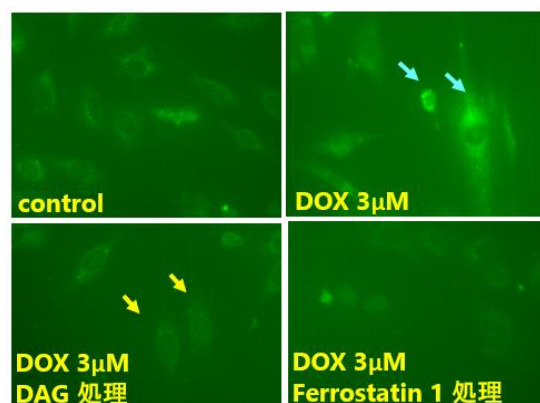
【関連文献】

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 Physio Endocrinol Metab 306: E311-323.

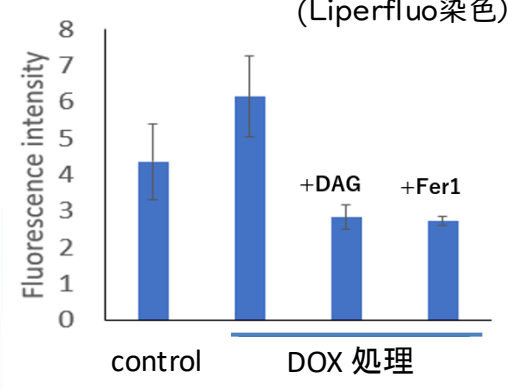
DAG/DAGRシグナルの活性化は活性酸素種（ROS）産生や過酸化脂質産生、Ferroptosisを抑制することにより抗がん剤の心筋細胞への毒性を軽減できる



DAGの過酸化脂質産生抑制作用
(Liperfluo染色)



過酸化脂質産生に対する DAGの抑制作用
(Liperfluo染色)



Fer1: Ferrostatin-1 (Ferroptosis阻害剤)