



DNW-16005 の概要

課題番号 : DNW-16005

課題名 : 新しい心不全改善薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

北風 政史 (国立研究開発法人国立循環器病研究センター)

課題番号 DNW-16005 では、心筋ミオシン軽鎖キナーゼ (cMLCK) を標的として、新たな心不全改善薬の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

心筋ミオシン軽鎖のリン酸化体を増加する薬剤は、ミオシンとアクチンの会合確率とレバーアームの剛性を増加させることで心筋収縮力や不全心筋の収縮性を増強し、血行動態の改善と悪化した QOL の改善を図ることができる。さらに、この作用は Ca^{2+} transient や酸素消費量に影響しないので、不整脈や虚血を悪化させることなく、患者の QOL と長期予後を改善させることが期待できる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

慢性心不全又は急性心不全に伴う低心拍出症候群 (又は治療抵抗性重症心不全患者: NYHA 分類 III 度、IV 度) が対象疾患である。心筋ミオシン軽鎖のリン酸化体を増加することで心筋収縮力を増加する薬剤は、経口投与により不全心筋の収縮性を増強し、血行動態を改善するが、不整脈を増悪することなく、悪化した QOL を改善させ、長期予後を改善させるか悪化させない新しいタイプの経口強心薬になる。

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI 及び他の研究者により報告されている。

1) 重症心不全患者にて、その発現動態が肺動脈楔入圧と強い相関をもった遺伝子群の解析の結果、当時新規遺伝子であった心臓特異的 MLCK 遺伝子 (cMLCK) のクローニングに成功した。cMLCK は心室のミオシン軽鎖 (MLC2v) をリン酸化するキナーゼをコードする遺伝子であり、心不全の重症度との間に関連がある (J Clin Invest. 2007;117(10):2812-24.)。

2) 培養細胞、遺伝子改変マウス、臨床による検討の結果、下記の事が明らかになり、cMLCK の機能異常がヒトの心筋症や心不全の原因である可能性が強く示唆された。

- cMLCK は MLC2v の Ser15 リン酸化に必須であり、サルコメア構造の維持、心臓の正常な収縮 (torsion/untwist) に重要である (J Clin Invest. 2007;117(10):2812-2824, Circ Res. 2008;102:571-580, J Clin Invest. 2012;122 (4):1209-1221)。
- 心不全患者の心筋では MLC2v のリン酸化が低下している (Cardiovasc Res. 2003;57(1):37-47, Mol Cell Proteomics 2010;9:1804-1818)。
- 肥大型心筋症の原因としてミオシン軽鎖の遺伝子変異があるとの報告がある (Nat Genet. 1996;13(1):63-69)。
- cMLCK 遺伝子欠損マウスは生後 4 か月で心不全を自然発症する (JBC. 2010;285:40819-40829)。
- cMLCK は種々のストレス (圧負荷、心筋梗塞) に対する心機能保護作用を認める (Circulation. 2012;126(22):2575-88, Cardiovasc Res. 2010;88:334-343)。
- 成体マウスでの cMLCK 遺伝子のアブレーションにより心不全となる (Cardiovasc Res. 2016;111(1):34-43)。
- 恒常的 MLC2v Ser15 非リン酸化 (nonphosphorylatable MLC2v) 過剰発現マウスは心収縮性が低下、すなわち心不全を発症する (JBC. 2009;284:5097-5106, JBC 1999;274:21085-21094)。

● 創薬に向けたアプローチ :

- 1) 低分子化合物のスクリーニング法として、cMLCK のリン酸化反応を測定するアッセイ系を構築した。
- 2) 東京大学創薬機構の core library (9,600 化合物) 及び大阪大学の diversity set (20,000 化合物) を用いて HTS 及びカウンターアッセイを実施し、心筋酵素を賦活又は阻害するヒット化合物を得た。
- 3) ヒット化合物のうち、数化合物は目的とする心筋酵素のリン酸化を賦活又は阻害した。
- 4) 東京大学創薬機構の full library を用いた HTS が終了し、構造的に異なる複数のヒット化合物を得た。
- 5) ヒット化合物のプロファイリング試験と構造展開を実施し、prelead 化合物を得た。現在 POC in animal の取得に取り組んでいる。

● 知財対応 :

特許出願未対応。

- 最終目標：

- Prelead 化合物又は lead 化合物の取得。

- Prelead 化合物を用いた POC in animal の取得など、創薬コンセプトの証明。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。