



## DNW-21012 の概要

課題名 : 新規抗不整脈薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

呉林 なごみ (学校法人順天堂順天堂大学医学部)

ステージ : 標的検証後期

### 【標的疾患】

カテコラミン誘発性多型性心室頻拍 (CPVT)、慢性心不全における致死性不整脈

### 【創薬標的】

分子 X

### 【創薬コンセプト】

分子 X の活性を特異的に低下させることにより、CPVT 及び慢性心不全の Triggered activity (撃発活動) により誘発される致死性不整脈を予防する。

### 【ターゲットプロダクトプロファイル】

既存薬では効果不十分な CPVT 及び慢性心不全に伴う致死性不整脈に対して、単独あるいは既存薬との併用で予防する経口投与可能な低分子医薬

### 【モダリティの設定】

低分子化合物

### 【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 らにより明らかにされている。

- 1) 致死性不整脈である CPVT の原因の多くは心筋の分子 X の遺伝子変異による分子 X の機能亢進によること、さらに慢性心不全に伴う致死性の不整脈も分子 X の過剰リン酸化等による活性亢進が原因であることを確認した。
- 2) 小胞体の  $\text{Ca}^{2+}$  モニタリングを利用した分子 X 阻害薬のスクリーニング法を構築し、東京医科歯科大の既知化合物ライブラリ及び東京大学創薬機構コアライブラリからヒット化合物を見出した。
- 3) ヒット化合物から構造展開を図った結果、分子 X に対する高親和性の化合物 A が得られた。
- 4) 分子 X 変異マウスにおいて観察される不整脈を化合物 A は用量依存的に抑制した。

### 【科学的、技術的な優位性】

分子 X 発現細胞による *in vitro* の薬効評価、及び CPVT 不整脈モデルマウスや心不全モデルマウスを用いた *in vivo* 薬効評価が可能である。

クライオ電子顕微鏡法により分子 X の高分解能構造の決定に成功したので、結合様式の詳細を決定することにより、さらに優れた薬物設計を目指すことができる。

### 【支援ステージにおける目標】

化合物 A に開発上の課題が見出されない場合は、企業への導出活動を行う。課題が見出された場合は、課題解決のための合成展開を行い開発可能な化合物取得を目指す。

### 【関連特許】

出願中

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。