

平成 28年度 委託実験調査成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬支援推進事業 創薬総合支援事業
(英語) Drug discovery and development support project “The iD3 Booster”

実験調査課題名： (日本語) TRPV2 を標的とした筋変性疾患新規治療薬の探索・リード探索
(英語) Exploration of drugs targeting TRPV2 channel for the treatment of muscular degenerative diseases

実験調査担当者 (日本語) 国立開発法人 国立循環器病研究センター
分子生理部 室長 岩田 裕子

所属 役職 氏名： (英語) National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute
Department of Molecular Physiology Senior Scientist Yuko Iwata

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

II. 成果の概要

- ・ ヒト TRPV2 を標的とした筋変性治療薬の探索を目指し
 - ✓ 4つの構造が異なる HTS hits からの誘導体
 - ✓ 抗ヒト TRPV2 モノクローナル抗体をそれぞれスクリーニングしている。
- ・ 抗マウス TRPV2 モノクローナル抗体を用いて毒性試験を実施し、ターゲット阻害に対する影響を確認した。

- ・ For the treatment of muscular degenerative diseases, we are developing drug candidates targeting TRPV2 both by screening
 - ✓ derivatives from four structurally different types of HTS hit compounds.
 - ✓ anti-human TRPV2 monoclonal antibody.
- ・ To evaluate on-target toxicity of drug candidates against TRPV2, we carried out preclinical toxicity studies in mice using anti-mouse TRPV2 mouse monoclonal antibody.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌1件、国際誌0件）

1. 岩田 裕子 ストレッチ感受性 Ca²⁺透過チャンネル TRPV2 を標的とした筋変性治療薬の開発 医学のあゆみ 2016, 259,65-72.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ストレッチ感受性チャンネルを標的とした筋変新規治療薬の開発, 口頭, 岩田 裕子, 平山 円「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班会議, 2016/12/08, 国内.
2. ストレッチ感受性チャンネルを標的とした筋変新規治療薬の開発, 口頭, 岩田 裕子, 合同班会議, 2017/01/13, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28年度 委託実験調査成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業
(英語) Project Promoting Support for Drug Discovery “The iD3 Booster”

実験調査課題名 : (日本語) TRPV2 を標的とした筋変性疾患新規治療薬の探索－リード探索
(英語) Exploration of drugs targeting TRPV2 channel for the treatment of muscular degenerative diseases.

実験調査担当者 (日本語) 国立開発法人 国立循環器病研究センター 分子生理部 蛋白質機能研究室
所属 役職 氏名 : 室長 岩田 裕子
(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute
Department of Clinical Research and Development Yuko Iwata

実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担実験 (日本語) TRPV2 を標的とした筋変性疾患新規治療薬の探索－分担 2
調査課題名 : (英語) Exploration of drugs targeting TRPV2 channel for the treatment of muscular degenerative diseases.

実験調査分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学薬学部内構造展開ユニット 特任教授 春田 純一
所属 役職 氏名 : (英語) OSAKA UNIVERSITY, Department of Lead Exploration Units, Graduate School and School of Pharmaceutical Sciences, Specially Appointed Professor, Jun-ichi Haruta

II. 成果の概要

- ・ HTS hit 化合物について、TRPV2 発現細胞を用い、Compound-X 誘発の細胞内 Ca^{2+} 上昇に対する阻害活性と ADME を改善するために合成展開を行った。
- ・ 代表的な化合物については電気生理学的手法による TRPV2 チャネル阻害活性についても確認した。
- ・ 経口投与で PK 試験を実施し、複数の化合物で、動物モデルで有効性を評価するに十分な血中暴露が達成できた。
- ・ TRPV2 阻害化合物を用いた *in vivo* 試験については実施中である。
- ・ The derivatives of HTS hit compounds were designed and synthesized to improve the inhibitory activity against compound X-induced intracellular Ca^{2+} increase in TRPV2-expressed cells and early ADME properties.
- ・ TRPV2 blocking activity of representative compounds was measured electrophysiologically, and some compounds were confirmed to have a blocking activity.
- ・ Pharmacokinetic studies were carried out following oral administration of compounds with improved ADME profiles, and some compounds achieved sufficient plasma exposure in mice to assess their efficacy in animal models.
- ・ *In vivo* studies using our TRPV2 inhibitors are underway.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）
なし
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし
- (4) 特許出願
なし