

# 循環器疾患関連タンパク質・ペプチドをターゲットとした創薬による画期的な予防、治療法の開発

研究期間 平成17年度～平成21年度(予定)

研究体制

総括 寒川 賢治 [国立循環器病センター]

※平成21年度における研究体制

## 循環器疾患の画期的な予防・治療法の開発

Project KeyWord

循環調節ペプチド

ナトリウム利尿ペプチド (ANP, BNP, CNP)、アドレノメデュリン、グレリンは、代表者が発見したペプチドで、これらによる新しい循環調節機序を明らかにしてきました。ANPとBNPは、既に心疾患医薬品として臨床応用されています。

循環器疾患関連タンパク質

酸化LDL受容体、ストレッチ感受性カチオンチャネル、イオン交換輸送体などのタンパク質は、当センターの研究者が同定したタンパク質で、循環器疾患への関与を明らかにしてきました。

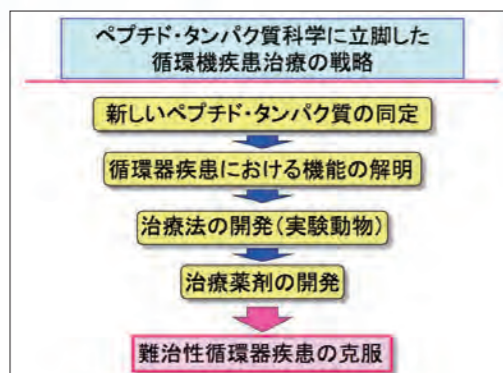
トランスレーショナルリサーチ

基礎的な研究成果を臨床に応用することを目的に行う研究であり、今回、難治性循環器疾患を対象にして、アドレノメデュリン、グレリンなどの循環調節ペプチドを用いた臨床応用を目指した研究を推進します。

### 1 研究の背景・意義

#### 難治性循環器疾患の克服に向けて

心筋梗塞、心不全等の循環器疾患は、心臓の血管障害とそれに起因した心筋細胞及び心臓の機能不全であると言えます。その病態の発症・進展あるいは細胞の保護・修復には多くの因子が関与していると考えられますが、機能が解明されている因子の数はまだ十分とは言えません。本プロジェクトでは、平成13-16年度の4年間に推進してきましたメディカルフロンティア・プロジェクト (MF-2)での成果を基盤として、ペプチド・タンパク質科学に立脚した戦略により、心筋及び血管細胞の機能制御や心筋梗塞、心不全等の循環器疾患の病態発症、保護、修復に関与する新しい因子を探索、発見し、その機能及び病態における役割の解明を行います。さらに、これらの内因性ペプチドやタンパク質及びそれらの機能を制御する因子や薬剤を用いることにより、心筋梗塞等の循環器疾患に対する、体にやさしいこれまでにない画期的な予防、治療法の開発を目指します。



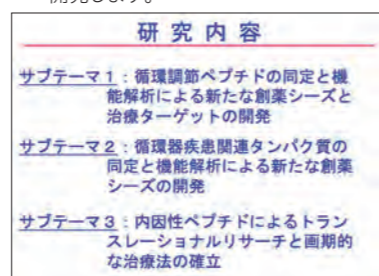
▲生体内の因子(タンパク質・ペプチド)を用いた安全性の高い新しい予防・治療法の開発は、QOLが高い医療への貢献が期待できます。

### 2 研究プロジェクトの目標

#### ペプチド・タンパク質科学に立脚した戦略

本研究プロジェクトでは新規シーズや治療ターゲットの開発から新たな治療法の確立までを含めて、以下のように3つのサブテーマを設けて推進します。

- (1) 循環調節ペプチドの同定と機能解析による新たな創薬シーズと治療ターゲットの開発  
新たな循環調節因子の同定と共に、当グループで発見したアドレノメデュリン、C型ナトリウム利尿ペプチド (CNP)、グレリンなどのペプチド性因子の新たな病態生理的意義の解明を行い、治療応用に繋がります。
- (2) 循環器疾患関連タンパク質の同定と機能解析による新たな創薬シーズの開発  
循環器疾患関連タンパク質の同定と機能解析による新たな創薬シーズの開発、及び既存タンパク質の病態生理的意義の解明により、これらを制御する因子の同定等の新たな創薬シーズを開発します。
- (3) 内因性ペプチドによるトランスレーショナルリサーチと画期的な治療法の確立  
内因性循環調節ペプチドを用いたトランスレーショナルリサーチの推進により、これまでにない画期的な薬剤及び治療法を開発します。



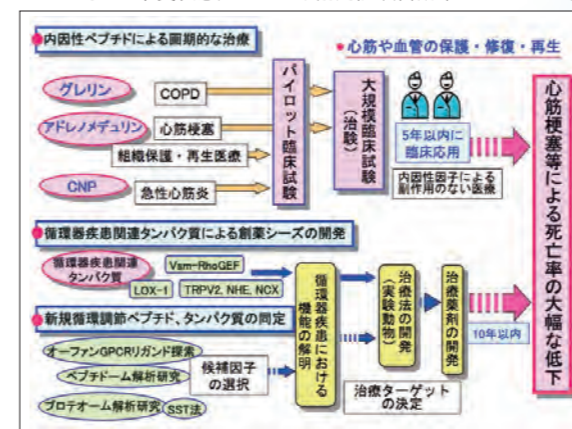
◀3つのサブテーマを設けて、新規シーズや治療ターゲットの開発から新たな治療法の確立までを含めて、プロジェクトを推進します。

### 3 研究プロジェクトの成果

#### 新規制御因子の同定と機能解析及び治療応用

心筋及び血管細胞の機能制御や循環器疾患の病態発症、保護、修復に関与する新しい因子の同定、機能解明と画期的な予防、治療法の開発を目指した研究により、以下に示す様な主要な成果を得ました。

- (1) 循環調節ペプチドの同定と機能解析による新たな創薬シーズと治療ターゲットの開発:
  - 新規ペプチドの探索においては、①心血管系に発現するオーファン受容体の発現細胞を用いたリガンド探索や脂肪細胞機能を制御する内因性因子の探索法により新規因子候補の精製・構造解析を進めました。②網羅的ペプチド探索法を用いて、ラット心房、心臓構成細胞、下垂体などのペプチドのデータベース化、精密化を進め、水・電解質代謝を制御するペプチド、NERP (Neuro-Endocrine Regulatory Peptide)を発見しました。
  - 機能解析においては、③アドレノメデュリン (AM) が心血管、骨髄などに直接作用し、自己組織の再生促進に働くこと、④血管内皮細胞の接着増強により血管透過性の抑制作用を有することを示しました。
- (2) 循環器疾患関連タンパク質の同定と機能解析による新たな創薬シーズの開発:
  - 疾患関連タンパク質の同定においては、①プロテオーム解析を用いて心臓組織、心臓構成細胞の培養上清に分泌されるタンパク質より候補タンパク質の探索を進めました。②シグナルシークエンス法に用いるcDNAライブラリーを心筋梗塞マウスから作製しました。また、骨髄間葉系細胞に発現する細胞膜貫通分子のPTK7がP19細胞の心筋への分化過程で発現が増加することを見出しました。
  - 機能解析においては、③遺伝子改変マウスや薬理実験により、ストレッチ感受性カチオンチャネルやイオン交換輸送体の制御異常が筋変性疾患の成因に関与すること、④酸化LDL受容体 (LOX-1)の動脈硬化、心筋梗塞、ハルーン障害後の血管再狭窄への関与と、その機能の抑制による改善効果を示しました。さらに、⑤Vsm-RhoGEFとephexinのダブルノックアウトマウスを作製・解析し、同ファミリー分子が血圧調節作用に不可欠であることを突き止めました。
- (3) 内因性ペプチドによるトランスレーショナルリサーチと画期的な治療法の確立:
  - ①AMによる組織保護や血管再生効果とその機序を急性心筋梗塞・急性心筋炎・褥瘡・リンパ浮腫などのモデル動物で明らかにし、パイロット臨床試験として急性心筋梗塞患者・末梢動脈閉塞症患者への投与により、ヒトにおける安全性・有効性を示しました。一方、②グレリン投与のパイロット臨床試験により、慢性閉塞性肺疾患に対する栄養状態は正と運動耐用能改善効果を示しました。



▲循環器疾患に関する新たなペプチド・タンパク質の探索、その機能の解明により、新しい予防、治療法の開発を進めています。

#### 参考文献

M. Kojima and K. Kangawa: Drug insight: The functions of ghrelin and its potential as a multitargeted hormone. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab., 2: 80-88, 2006.

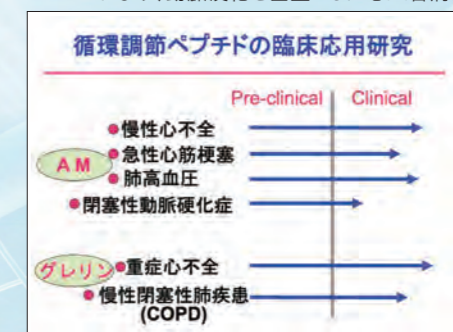
H. Yamaguchi, K. Sasaki, Y. Satomi, T. Shimbara, H. Kageyama, M. S. Mondal, K. Tshinal, Y. Date, L.J. Gonzalez, S. Shioda, T. Takao, M. Nakazato and N. Minamino: Peptidomic identification and biological validation of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2. J. Biol. Chem., 282: 26354-26360, 2007.

Y. Nakaoka, K. Nishida, K. Narimatsu, A. Kamiya, T. Minami, H. Sawa, K. Okawa, Y. Fujio, T. Koyama, M. Maeda, M. Sone, S. Yamasaki, Y. Arai, G. Y. Koh, T. Kodama, H. Hirota, K. Otsu, T. Hirano and N. Mochizuki: Gab family proteins are essential for postnatal maintenance of cardiac function through transmitting neuregulin-1/ErbB signaling. J. Clin. Invest., 117: 1771-1181, 2007.

### 4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

#### 循環調節ペプチド、タンパク質の実用化

- (1) アドレノメデュリン (AM) 及びグレリンを用いた治療の実用化、産業化への基盤整備  
総括研究代表者らが所有する基本特許をもとに、AM及びグレリンを用いた治療の実用化、産業化への基盤整備を進めています。  
○AMについては企業との共同開発により、GMP基準を満たす製剤が既に作製されており、第1相臨床試験が予定されています。その結果により、第2相試験が開始される予定です。パイロット試験における急性心筋梗塞患者へのAM投与の結果、その有効性が示されました。また、重症末梢動脈閉塞症例への自己末梢血単核球移植及びAM投与の結果からも、AMの治療効果を示しました。動脈硬化に基づく循環器疾患に対するAMの組織再生保護薬としての可能性は、企業による臨床試験により更に有効性が確認され、実用化が期待できます。
- 高齢化社会を迎え慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 及び心不全の患者数は増加しており、新たな治療法の開発が必要です。COPDや心不全では、低栄養状態 (cachexia) の存在が生命予後を悪化させるとされています。グレリンはエネルギー代謝改善作用を有することから、cachexiaへの適応が想定されます。国内において第1相臨床試験が終了し安全性が確認され、現在企業において、神経性食思不振症の治療薬としての開発を行っており、平成18年度より第2相臨床試験が開始されています。一方、米国においては、COPDの治療薬としての第1、2相臨床試験が平成18年より開始されています。さらにCOPD以外にも心不全、その他の疾患による低栄養状態を対象として内外での臨床試験の展開が予定されています。グレリンはこれまでにない薬剤作用を持つ新たな治療薬として実用化が期待できます。
- (2) TRPV2阻害剤のハイスループットスクリーニング法を開発  
ストレッチ活性化Ca<sup>2+</sup>チャネルであるTRPV2は、拡張型心筋症等の筋変性疾患に関連しており、その阻害剤は筋変性疾患の有力な治療薬となる可能性があります。既にTRPV2を標的とした阻害剤のハイスループットスクリーニング法 (HTS) の開発に成功しており、特異的アッセイ法及びTRPV2特異的薬剤のスクリーニング法は、阻害剤としての薬剤開発に向けて多検体スクリーニングに有用であり、実用化に繋がるものと期待できます。さらに、既知のリード化合物からインシリコとHTSを組み合わせることで低濃度で阻害する化合物を見出し、心筋症ハムスターを用いて病態改善効果を明らかにしました。
- (3) LOX-1を標的とした心血管病に対する新たな治療法の確立  
LOX-1は、血管内皮機能障害や動脈硬化の初期病変としての血管壁脂肪沈着への関与だけでなく、動脈硬化の進展に深く関連しています。さらに、抗LOX-1抗体は虚血心筋における心筋障害や血管障害後の内臓肥厚を著明に抑制します。LOX-1は動脈硬化の初期病変から心筋梗塞の発症、血管内治療後の再狭窄に至るまで、その病態に深く関わっており、本研究で開発したヒト型抗LOX-1抗体の安全性、有効性を明らかにし、臨床応用へ展開することにより、動脈硬化を基盤とした心血管病に対する包括的な治療に繋がると期待できます。



◀AMやグレリンなどについての基礎的研究成果を踏まえ、病院の協力のもとで、実用化を目指した臨床応用研究を進めています。