

慢性心不全の新規治療薬創出に向けて； CRHR2 阻害剤 RQ-00490721 は圧負荷による心不全を改善する

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学の森悠 大学院生、竹藤幹人 講師、室原豊明 教授らの研究グループは、ラクオリア創薬株式会社との共同研究により、革新的な心不全治療薬候補になり得る副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体 2 (CRHR2) 阻害剤として、経口投与可能な新規低分子化合物 RQ-00490721 を創出しました。

心臓では G タンパク質共役型受容体 (GPCR) が心機能の調節や心不全の病態に関与していることが知られています。GPCR をターゲットとする心不全治療薬は臨床で広く用いられていますが、既存の治療法では心不全による死亡率や入院率を十分改善しているとは言えず新たな治療薬の開発が求められています。本研究グループは先行論文で、心臓に高発現する GPCR の 1 つである CRHR2 が心不全の発症に関与し、心筋特異的 CRHR2 ノックアウトマウスでは心不全の悪化が抑制されることを報告しています。そこで本研究では、経口投与可能な CRHR2 阻害薬の創出に向けて、ラクオリア創薬株式会社との共同研究から見出された新規の低分子化合物 RQ-00490721 の薬理的評価を実施しました。その結果、RQ-00490721 は、CRHR2 に対する強い阻害活性を有すること、経口投与で良好な薬物動態プロファイルを示すこと、さらにマウス圧負荷モデルにおいて心不全を抑制することを明らかにしました。

本研究の成果は、「Biomedicine & Pharmacotherapy」の電子版 (2021 年 12 月 23 日) に掲載されました。

ポイント

- 既存の慢性心不全の治療法では医療ニーズが満たされておらず、新たな治療薬が求められている。
- 新規メカニズムの心不全治療薬開発に向けて、経口投与可能な副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体 2 (CRHR2) 阻害剤 RQ-00490721 を見出した。
- RQ-00490721 は長期間の経口投与が可能で、マウスの心不全モデルで薬効を示した。
- CRHR2 を標的とした経口型治療薬が、将来新たな心不全の治療オプションとなる可能性が示唆された。

1. 背景

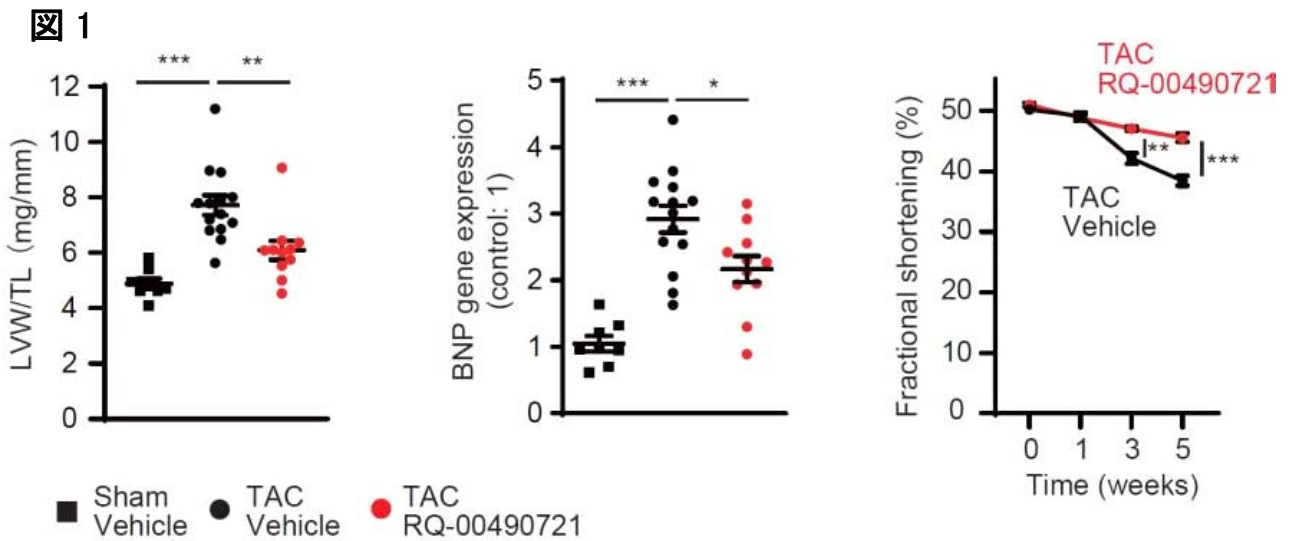
心臓では G タンパク質共役型受容体 (GPCR) がカテコールアミンやアンジオテンシン II などの細胞外刺激に应答して心機能を調節し、心不全の病態に関与することが知られています。β 受容体阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体阻害薬などの GPCR 阻害薬は、すでに臨床で慢性心不全治療薬として広く使用されています。これらの有効な治療法にもかかわらず、心不全の死亡率や入院率は高く、新たな治療薬の開発が求められています。ヒトの体には 800 種以上の GPCR が存在しますが、循環器疾患との関連が不明なものや機能未知なものが未だ多く残されており、我々はこれらの GPCR に新たな治療ターゲットが存在する可能性を考えています。これまでに、本研究グループは心筋で特に多く発現する副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体 2 (CRHR2) が心不全発症に関わることを見出しています。そこで今回の研究では、新規の経口型 CRHR2 阻害薬の創出に向けた創薬研究を行いました。

2. 研究成果

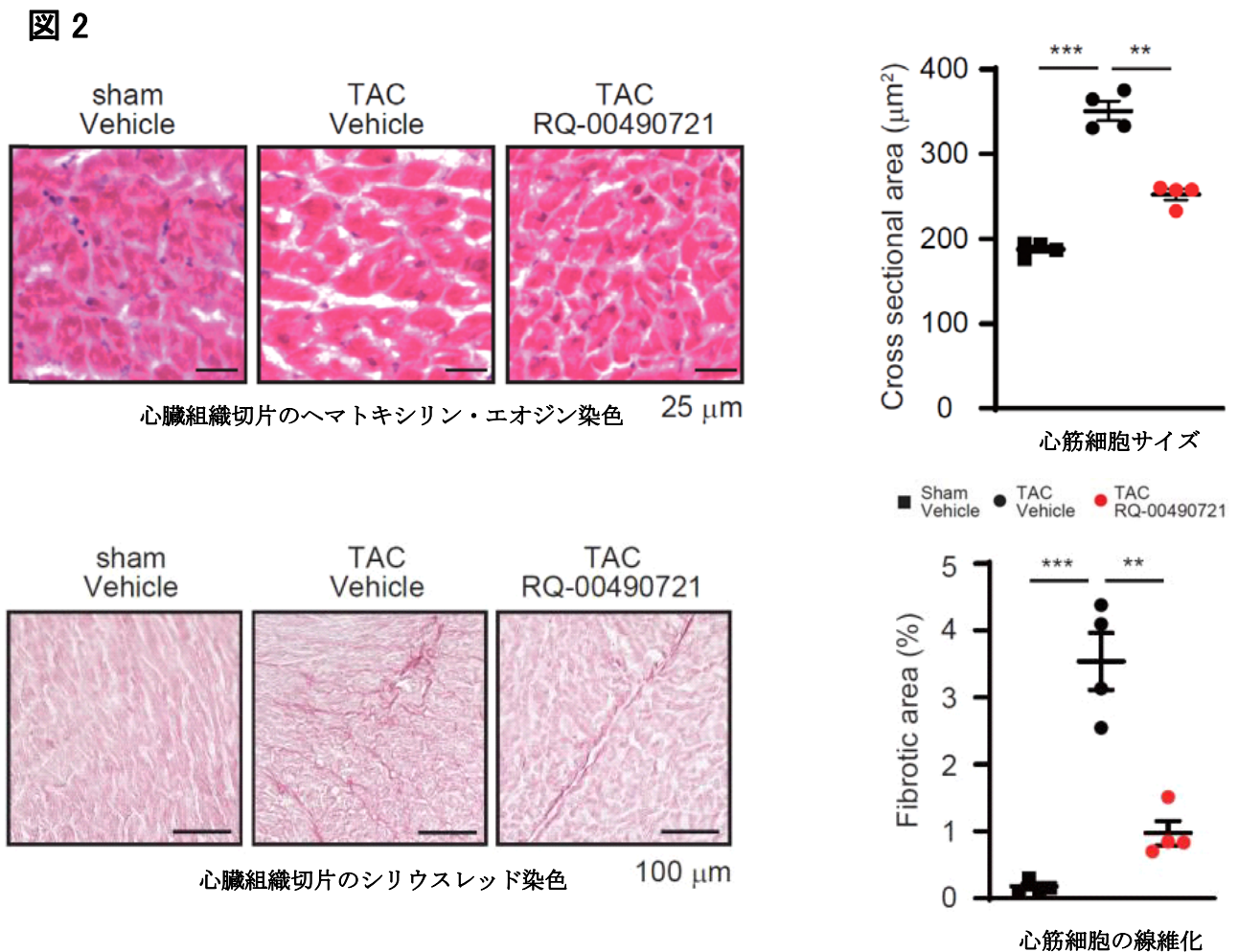
構造活性相関研究から、CRHR2 に対して強い阻害活性を有する低分子化合物 RQ-00490721 を創出しました。RQ-00490721 は、CRHR2 発現細胞を用いた阻害評価において、ウロコルチン 2 (Ucn2)^{*1} による CRHR2 の活性化を強く阻害することが確認されました。さらに、薬物動態評価から、RQ-00490721 をマウスに経口投与した際の血中濃度は細胞で阻害活性を示す濃度を大きく上回ることで、また、経口投与によるバイオアベイラビリティ^{*2} はほぼ 100% で消化管からの吸収が非常に良いことが明らかとなりました。これらの結果から、RQ-00490721 が経口型の CRHR2 阻害剤として開発を進め得る有望なリード化合物であることが示されました。

続いて、RQ-00490721 の生体内における薬理効果を検証するために、マウスの横大動脈狭窄 (TAC) 手術による心不全モデルを作製し、圧負荷による心不全発症に対する薬効を評価しました。心肥大が進行するとされる術後 1 週目から 4 週間、溶媒あるいは RQ-00490721 を経口で投与した TAC マウスの心不全症状を検討したところ、RQ-00490721 を投与した群では溶媒群と比べ TAC による心肥大および心機能低下が抑制されていることが示されました (図 1)。心肥大の指標としては、TAC 5 週目に摘出した心臓サイズ、左心室重量/脛骨長比 (LVW/TL)、左心室における脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)^{*3} の mRNA レベルのいずれの項目でも、溶媒群と比して RQ-00490721 群で心肥大が抑制されたことを示唆する結果が得られました。さらに心エコー検査からは、心機能の指標となる心収縮率 (Fractional shortening) が溶媒群では経時的に低下して

いく一方で、RQ-00490721 群では心不全への進行が抑制されることがわかりました。



また、持続的な圧負荷は心臓の肥大化のみならず心筋の線維化を引き起こすとされています。そこで、TAC 手術により肥大した心臓の組織病理解析を行いました。その結果、RQ-00490721 群では心筋細胞の肥大化に加え、線維化も有意に抑制することが示されました (図 2)。



以上の結果から、RQ-00490721 は経口投与により圧負荷誘発の心不全モデルマウスにおいて心

不全を抑制する薬効を示すことが明らかになりました。なお、本化合物のマウスへの4週間連続経口投与に伴う明らかな副作用は認められず、さらなる長期投与も十分に許容される可能性があることが示唆されました。

3. 今後の展開

本研究から、経口型 CRHR2 阻害薬が将来のヒトにおける慢性心不全の新たな治療薬となる可能性が示唆されました。今後、RQ-00490721 の長期投与における予後改善効果や、治療対象となる慢性心不全の適切な病態を把握するため、さらなる創薬研究を推進していきます。

4. 用語説明

*1 ウロコルチン 2 (Ucn2) :

CRF (コルチコトロピン放出因子) ファミリーに属する神経ペプチドで、CRHR2 への親和性が高い内因性のリガンド。

*2 バイオアベイラビリティ :

生物学的利用能。投与された薬物がどれだけ全身の循環血に到達するかを示す指標。

*3 脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) :

心臓から分泌されるホルモンで、主に心室で合成される。心不全の指標となるバイオマーカー。

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Biomedicine & Pharmacotherapy

論文タイトル : Corticotropin releasing hormone receptor 2 antagonist, RQ-00490721, for the prevention of pressure overload-induced cardiac dysfunction

著者 : Yu Mori 1 , Ayako Tsuchihira 2 , Tatsuya Yoshida 1 , Satoya Yoshida 1 , Akiyoshi Fujiuchi 3 , Masashi Ohmi 2 , Yumi Isogai 2 , Teruhiro Sakaguchi 1 , Shunsuke Eguchi 1 , Takuma Tsuda 1 , Katsuhiko Kato 1 , Koji Ohashi 4 , Noriyuki Ouchi 4 , Hyi-Man Park 3 , Toyoaki Murohara 1 , Mikito Takefuji 5

所属 : 1 Department of Cardiology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan.

2 Discovery Research, RaQualia Pharma Inc., Nagoya, Japan.

3 Discovery Research, RaQualia Pharma Inc., Nagoya, Japan; RaQualia Pharma Industry-Academia Collaborative Research Center, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan.

4 Department of Molecular Medicine and Cardiology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan.

5 Department of Cardiology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan. Electronic DOI : <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112566>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Bio_Pha_220120en.pdf