

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: ACE2 を標的とした肺動脈性肺高血圧症治療薬の開発
プロジェクトリーダー	: 日本ケミファ(株)
所属機関	: 日本ケミファ(株)
研究責任者	: 石坂幸人((独)国立国際医療研究センター研究所)

1. 研究開発の目的

「肺動脈性肺高血圧症」(PAH: pulmonary arterial hypertension)は、種々の原因で肺動脈圧が上昇する予後不良の難病であり、新たな作用機序に基づいた新規薬剤の開発が求められている。国立国際医療研究センター(NCGM)は、自己免疫疾患を基礎病変とする脈管病変症例や PAH 病態に 2 型アンギオテンシン変換酵素(ACE2)が関与することを認め、ACE2 活性誘導化合物がこれら病態に対する新たな創薬標的として機能する可能性を見出した。そこで本課題ではこの可能性を明らかにするため、日本ケミファ株式会社(NC)が保有するケミカルライブラリーから ACE2 活性誘導化合物をスクリーニングし、得られた候補化合物について、薬剤誘発 PAH ラットモデルに対する薬効を証明するとともに、合成展開による化合物の最適化を図ることを目的とした。

2. 研究開発の概要

①成果

目標: ACE2 に対して活性誘導作用を示す 2 種類のシード化合物の内、NCP-2454 について、薬剤誘発 PAH ラットモデルとして良く用いられて来たモノクロタリン(MCT)誘発 PAH モデルに対する作用を検証し、同化合物の有効性を証明する一方、同化合物から合成展開を行うことで、リード化合物を見出すことを目標とした。

実施内容: MCT 誘発 PAH ラットモデルを立ち上げ、NCP-2454 の薬理作用について、体重変化、心エコーによる右心系機能指標、右心重量、心不全マーカーおよび肺線維化マーカーの遺伝子発現様式、並びに肺動脈の中膜肥厚に対する作用の 5 項目を評価し、同化合物が有効に作用することを認めた。また、ACE2 活性誘導作用の強い化合物を見出すために、NCP-2454 からの合成展開を行った。

達成度: 今回の解析で、ACE2 活性誘導作用を有する NCP-2454 が MCT 誘発 PAH に対して有効性を示すことが証明された。NCP-2454 を基に合成展開を行ったが、NCP-2454 より強い ACE2 活性誘導作用を有する化合物を見出すことはできなかった。

②今後の展開

今後の研究においては、NCGM と NC の共同で研究を進めてきたシード化合物をもとに、結晶構造解析、in silico 技術等を駆使して合成展開を行い、ACE2 活性誘導作用の強い化合物を見出す。さらに、肺高血圧モデル動物を用いた活性評価に基づいて、化合物の最適化を行い、PAH 治療薬となる可能性のある化合物を確保するとともに物質特許を出願する。候補化合物の薬効、理化学、薬物動態および安全性を評価することで、前臨床試験に移行できる化合物を絞り込む。なお、最終目的としては、現在でも 5 年生存率が 50-60%である PAH に対して、単独あるいは既存薬との併用でより高い有効性を示す新規作用機序の PAH 治療薬の開発を目指す。

3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出が期待される。

リード化合物の NCP-2454 は、モデル動物で有効性が確認され、また、PAH 患者血清中に抗 ACE2 活性を有する自己抗体が認められたことから、ACE2 活性誘導化合物が新たな創薬標的となることが確認された。しかし、誘導体合成では、NCP-2454 を超える化合物は見出されず、開発候補化合物の最適化はできなかった。

PAHは予後不良の難病であり、医療ニーズは大きい。今後、結晶構造解析や、in silico 技術等を駆使してさらなる合成展開を行い、ACE2 活性誘導作用の強い化合物を見出すことを期待する。