





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1659 号	氏 名	西 美奈
論文審査担当者	(主査) 教授 中原 努 (副査) 教授 小林 義典 (副査) 教授 尾鳥 勝也 (副査) 教授 田辺 光男	   	
<p>〔論文題目〕</p> <p>「ウロテンシン II/GPR14 シグナルの心血管障害における生理学的意義の解明と新規 GPR14 拮抗薬 DS37001789 の薬効薬理に関する研究」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>心疾患は、日本における死因第 2 位であり、健康長寿社会の実現の阻害要因となっている。心疾患には心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患、不整脈、心不全等がある。なかでも、心不全の生命予後は極めて悪く、5 年生存率は 50% であり、進行がほとんど変わらない。現在、心不全の治療には、利尿薬、強心薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬などが用いられているが、生命予後を十分に改善することはできない。従って、既存薬の作用機序とは異なる心不全治療薬を開発することが、治療薬の選択肢を増やすため、更には、標準治療への上乘せで有効性を高めるために極めて重要である。</p> <p>ウロテンシン II は、魚類の神経分泌ホルモンとして発見された環状ペプチド分子であり、受容体としてオーファン受容体 GPR14 が同定されている。ウロテンシン II とその受容体 GPR14 は心血管組織に存在しており、ウロテンシン II/GPR14 シグナル経路の活性化は、血管を強力に収縮させること、心臓の肥大や線維化に関与すること等が報告されている。現在、ウロテンシン II/GPR14 シグナル経路は心血管疾患の治療標的と考えられており、GPR14 拮抗薬に関する多くの研究開発が進められているが、臨床で有効性を示す化合物の発見には至っていない。</p> <p>そこで西氏らは、新規 GPR14 拮抗薬の創製を目指したハイスループットスクリーニングを実施した。そしてピペラジン骨格のリード化合物を見出し、そのリード化合物から誘導展開された約 300 化合物の中から、GPR14 に対して強力な拮抗作用を示す DS37001789 を取得した。本研究において、西氏は DS37001789 を用いて、ウロテンシン II/GPR14 シグナル経路の血管機能調節と心不全の発症・進展における役割について検討した。</p>			

先ず正常ラット及びサルの摘出血管におけるウロテンシン II の血管収縮作用と麻酔下の正常マウスにおけるウロテンシン II の昇圧作用に対する、DS37001789 と臨床試験が最初に実施された ACT-058362 の効果を検討した。ウロテンシン II はラット及びサルの摘出大動脈を濃度依存的に収縮させた。DS37001789 は両種における大動脈収縮を抑制したが、ACT-058362 は、サルの大動脈においてのみ抑制作用を示し、ラットの大動脈では明確な作用を示さなかった。麻酔下マウスにおけるウロテンシン II による昇圧反応に対して、DS37001789 は、ウロテンシン II 投与 1 時間前に経口投与することにより、用量依存的な抑制作用を示した。一方、ACT-058362 を経口投与した場合には、用量依存的な抑制作用は認められなかった。また DS37001789 は基礎血圧に影響を与えることはなかった。これらの結果から、DS37001789 は、ACT-058362 とは異なり、種差を示すことのない強力な GPR14 拮抗薬であることが示された。

次にヒトの心不全病態を模倣した横行大動脈狭窄圧負荷心不全モデルマウスに DS37001789 を 12 週間混餌投与して、生存率及び心機能改善効果について検討した。DS37001789 の混餌投与は心不全モデルの生存率を有意に改善した。また左室駆出率と心肥大マーカーには有意な改善が認められたが、心重量と線維化マーカーの改善は認められなかった。これらの結果から、DS37001789 は GPR14 を介して心不全を伴う圧負荷マウスの心機能を改善することにより、生存率を改善するものと考えられた。

最後に GPR14 欠損マウスと野生型マウスに横行大動脈狭窄圧負荷誘発心不全を作製して、生存率と心機能を比較した。野生型マウスに比べて、GPR14 欠損マウスでは、横行大動脈狭窄圧負荷により生じる心内腔拡大と心機能低下が軽度であり生存率が高かった。心不全時のウロテンシン II/GPR14 シグナル経路の選択的な遮断が心機能低下の抑制と生存率の改善に関与することが示された。

これらの研究成果は、GPR14 拮抗薬が高血圧及び大動脈弁狭窄などの圧過負荷によって生じる心不全に対する新規治療薬となり得る可能性を初めて示したものである。GPR14 拮抗薬は、既存薬とは異なる作用機序を介して心肥大を抑制するため、併用薬としての相乗効果も大いに期待できる。

以上のように西氏による本研究は、新規性及び独創性が高く、博士（薬科学）の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。