

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 森 悠

論 文 題 目

Corticotropin releasing hormone receptor 2 antagonist, RQ-00490721,  
for the prevention of pressure overload-induced cardiac dysfunction

(副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体2阻害薬である  
RQ-00490721は圧負荷による心不全を抑制する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 碓氷章彦  
名古屋大学教授

委員 有馬 寛  
名古屋大学教授

委員 榎本 篤  
名古屋大学教授

指導教授 室原豊明

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、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) 阻害薬の創出に向けて、そのリード化合物である RQ-00490721 の薬理的評価を実施した。細胞実験では、CRHR2 を定常発現させた細胞を用いて RQ-00490721 が CRHR2 特異的な内在性リガンドであるウロコルチン 2 (Ucn2) による CRHR2 の活性化を強く阻害することを示した。薬物動態試験では、RQ-00490721 を経口投与した際の良好な体循環血液移行を確認し、さらに、RQ-00490721 を 5 日間連続で経口投与した際の血中薬物濃度が 1 日目と 5 日目で変化しないことが確認され、マウスでの長期経口投与が可能な薬物動態プロファイルを有することが示された。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、RQ-00490721 が将来のヒトにおける慢性心不全の新たな治療薬の先駆けとなる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 創薬スクリーニングで HEK293 細胞に CRHR2 を強発現させた細胞株を作製し、CRHR2 アゴニストを加え、その活性をルシフェラーゼ法で測定した。これにより、20 万化合物から 1000 化合物ほどに候補を絞り、その後、化学構造や IC50、展開性などみて今回のリード化合物 (RQ-00490721) を創出した。
2. mRNA レベルで骨格筋や皮膚に発現しているという報告や、心筋梗塞後に心筋細胞で mRNA 発現量が増えるといった報告はあるものの、分泌臓器や組織を特定し得る明確な報告は今のところなく、今後の課題であると考えられる。
3. マウスの心筋梗塞モデルにおいて、Ucn2 による梗塞範囲の縮小及び心機能改善を認めたという報告から、Ucn2 に心保護的役割がある可能性が示唆されている。一方で、長期的な Ucn2 の投与が心機能低下を来すという報告もあり、現時点では Ucn2 の心臓への作用に関しては議論の余地があると考えられる。
4. 慢性心不全の病態は複雑であり、さらに様々な心不全治療薬が存在する現代において、具体的な治療対象を絞り込むのは容易ではないと考えられる。心不全患者で血中 Ucn2 濃度が上昇しているという報告もあり、現時点では RQ-00490721 は血中 Ucn2 濃度上昇を示す心不全患者への有効性を想定し開発を進めている。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	森 悠
試験担当者	主査 碓氷 章彦		副査 <sub>1</sub> 有馬 寛	
	副査 <sub>2</sub> 榎本 篤		指導教授 室原 豊明	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. リード化合物の選定方法について</li><li>2. Ucn2の分泌臓器について</li><li>3. Ucn2の心臓における役割について</li><li>4. RQ-00490721の治療対象となる慢性心不全の適切な病態について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				