

氏名	原 智也
学位の種類	博 士 (生命農学)
学位記番号	博 甲 第 10463 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査学術院	理工情報生命学術院
学位論文題目	新規レニン阻害薬TAK-272の抗心不全効果の検討および ヒトレニン阻害薬に最適化したマウス心不全モデルの開発

主査	筑波大学教授	農学博士	深水 昭吉
副査	筑波大学准教授	博士 (薬学)	木村 圭志
副査	筑波大学准教授	博士 (農学)	柏原 真一
副査	筑波大学講師	博士 (農学)	石田 純治

論 文 の 要 旨

審査対象論文は、心不全の病態進行に重要な役割を果たすレニン・アンジオテンシン系 (RAS) に注目し、RAS の律速酵素であるレニンの新規阻害剤 TAK-272 の抗心不全効果を、心筋小胞体内カルシウム結合タンパクであるカルセクエストリンの過剰発現による遺伝子改変心不全マウスモデル (CSQ-tg マウス) を用いて評価するとともに、ヒトレニン阻害に最適化された薬剤を適切に評価するために、ヒトレニン・ヒトアンジオテンシノーゲン過剰発現マウスと CSQ-tg マウスを交配させた新規マウスモデルを開発し、その特徴と有用性を詳細に検討したものである。

第一章で著者は、序論として RAS の心不全病態進行における役割とともに、RAS 阻害薬の抗心不全効果および課題について述べている。レニン阻害は RAS 活性を効率的に抑制することが期待される一方、レニン阻害薬の先行品アリスキレンは、低い経口吸収性が課題であり、TAK-272 はその点を大きく改善していることを指摘している。また、種々の心不全モデルの特徴から、CSQ-tg マウスが創薬における抗心不全効果の評価に有用であることを示している。

第二章で著者は、TAK-272 が CSQ-tg マウスの血圧低下を伴わずに心肥大および心機能を改善することで生存期間を延長させることを示している。そのメカニズムの一つとして、活性酸素の産生に寄与する NADPH oxidase の遺伝子発現、および心筋細胞死のマーカーである血漿中トロポニン I の低下を示し、活性酸素の産生抑制を介した心筋細胞死抑制が、その抗心不全効果に寄与している可能性を示唆している。またアリスキレンとの薬効比較を行い、経口吸収性に優れた TAK-272 が強力な抗心不全効果を発揮することを示している。

第三章で著者は、ヒトレニンに最適化して設計されているレニン阻害薬を、臨床用量に近い至適用量で評価するためのマウスモデルとして、CSQ-tg マウスとヒトレニン・ヒトアンジオテンシノーゲン過剰発現マウスを交配させることで、ヒトレニン阻害薬に感受性の高い心不全マウスモデル (triple-tg マウス) を作製している。Triple-tg マウスでは、CSQ-tg マウスと比して、血漿中レニン活性および血圧の上昇、さらに心肥大の増悪および生存期間の短縮を確認し、TAK-272 の薬効用量が 1/30 に低下できることを示している。

第四章で著者は、レニン阻害薬を含む古典的 RAS 阻害薬の、心腎疾患を対象とした研究開発を取り巻く状況と打開策について考察するとともに、アンメットニーズの高い疾患領域において研究開発が進められている、非古典的 RAS 阻害薬の最新の知見についてまとめている。さらに近年上市を果たした 2 つの心不全治療薬の特徴を明らかにし、また根本的な心不全治療として期待を集める再生療法の進捗についてもまとめることで、今後の心不全治療法の発展の可能性について言及している。

審 査 の 要 旨

これまでに RAS 阻害薬を含む、種々の心不全治療薬が開発され、これらは心不全患者の死亡率低下に寄与しているが、心不全患者の新規発症数増加に伴い、心不全はいまだ世界の主要な死亡原因の一つである。レニン阻害薬は RAS の律速酵素であり、その阻害により効率的に RAS が遮断される。しかし、上市されている唯一のレニン阻害薬であるアリスキレンは、その低い経口吸収性からレニン阻害薬の効果を最大限に発揮しているとは言い難い。一方、TAK-272 は強力なレニン阻害作用と良好な経口吸収性を併せ持つ薬剤であり、この抗心不全効果を検証することは、心不全に対する新たな治療の選択肢を提供するものとして、社会的に大きな意義をもつと考えられる。

審査対象論文において、著者は、レニン阻害薬 TAK-272 が CSQ-tg マウスの血圧低下を伴わずに心肥大および心機能を改善することで生存期間を延長させることを明らかにしている。そのメカニズムの一つとして、活性酸素の産生に寄与する分子の遺伝子発現、および血漿中の心筋細胞死マーカーの低下を示し、活性酸素の産生抑制を介した心筋細胞死抑制が、その抗心不全効果に寄与している可能性を示唆する知見を提供している。

また、著者は、臨床用量に近い至適用量でレニン阻害薬を評価するためのマウスモデルとして、CSQ-tg マウスとヒトレニン・ヒトアンジオテンシノーゲン過剰発現マウスを交配させることで、ヒトレニンに最適化された薬剤に感受性の高い心不全マウスモデルを作製した。このマウスでの心不全病態の増悪を評価するとともに、実際にこのモデルを用いることで、TAK-272 の薬効用量が臨床用量に近いレベルにまで低下できることを示しており、臨床により近い条件での薬効評価を可能にしている点で評価できる。

最後に著者は、心腎疾患を対象とした研究開発を取り巻く状況と打開策について論じている。特に、非古典的 RAS 阻害薬や心不全治療薬に関する最新の知見を参考に、アンメットニーズの高い疾患領域における薬効のユニークな作用機序の解明が研究開発の推進力となることを述べており、今後の RAS 阻害薬や心不全治療法の発展の可能性を考察している点も評価できる。

令和 4 年 1 月 13 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生命農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。