



## DNW-17007 の概要

課題番号 : DNW-17007

課題名 : 特発性肺線維症治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

中村 浩之 (国立大学法人千葉大学大学院薬学研究院)

課題番号 DNW-17007 では、 $TGF\beta$ により誘導される Smad3 の核内移行を抑制することで特発性肺線維症の進行を抑制する経口剤あるいは吸入剤の探索に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

線維芽細胞が増殖因子  $TGF\beta$  の刺激を受けると、線維化反応に重要な役割を担う転写因子 Smad がリン酸化され核内に移行し、線維化を促進するコラーゲンや  $\alpha$ SMA ( $\alpha$ -smooth muscle actin) の発現を誘導することから、 $TGF\beta$ -Smad シグナルは線維症の創薬標的と考えられる。しかし、 $TGF\beta$  は Smad 非依存的なシグナルにより、免疫応答などの生体防御反応に重要な役割を担っているため、 $TGF\beta$  シグナルを全て阻害する薬剤は重篤な副作用を引き起こす可能性がある。一方、Smad3 欠損マウスは免疫系に異常が観察されるものの、胎生致死ではない。また、Smad3 欠損マウスはブレオマイシン誘発性肺線維症モデルに耐性を示す。

よって、Smad3 の核内移行を選択的に抑制する薬剤は副作用の少ない特発性線維症の治療薬になると考える。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

酵素 X の阻害作用に基づき、 $TGF\beta$ により誘導される Smad3 の核内移行を抑制することで特発性肺線維症の進行を抑制する経口剤あるいは吸入剤

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

- 1) PI は、既に難病の治療薬として承認されている酵素 X 阻害剤 A が  $TGF\beta$ により誘導される Smad3 の核内移行を抑制し、肺線維症モデルマウスにおいて気管内投与により抗線維化作用を示すことを見出した。

また、以下のことを創薬ブースター支援により明らかにした。

1) TGFβにより誘導される Smad3 の核内移行に対する酵素 X 阻害剤 B の作用を検証した。

● 創薬に向けたアプローチ：

1) 酵素 X 阻害作用を有する阻害剤 A を含む複数の薬物について、ヒト正常肺線維芽細胞において TGFβにより誘導される Smad3 の核内移行に対する阻害作用を検証する。

2) ブレオマイシン肺線維症マウスモデルを用いて、酵素 X 阻害作用を有する阻害剤 A を含む複数の薬物の経口投与による肺線維化抑制作用を検証する。

3) 酵素 X に対する阻害作用を評価するための新たなスクリーニング系を構築する。

4) 特発性肺線維症患者に由来する肺線維芽細胞を用いたアッセイ系を確立する。

● 知財対応：

出願あり

● 最終目標：

酵素 X 阻害作用を有する阻害剤 A 等の開発可能性を見極める。あるいは肺線維症マウスモデルで有効性を発揮する酵素 X に対する新規阻害リード物質を獲得する。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。