

## 医療研究開発革新基盤創成事業 (CiGLE) 中間評価結果

### 1. 中間評価を実施した課題

課題名	ゲノム編集により作製した疾患 iPS 心筋細胞を用いた肥大型心筋症治療薬の開発
代表機関	武田薬品工業株式会社
公募タイプ	研究開発タイプ

### 2. 本課題の概要

国の指定難病である肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy、以下 HCM) は、心筋細胞の収縮装置であるサルコメアの構成遺伝子変異との関連が高い疾患である。特徴的な病態として心筋壁の異常肥大・繊維化に伴う不整脈、拡張機能障害、左室流出路の閉塞などであり、対症療法が主であり、治療抵抗性の場合も多く、根本的な薬物治療法の開発が望まれている。

したがって、本課題の目的は、京都大学 iPS 細胞研究所との共同研究プログラム (T-CiRA) で樹立した、HCM に特徴的な病態を再現する疾患特異的 iPS 細胞由来心筋細胞 (以下、疾患 iPS 心筋細胞) を用いて、肥大化を引き起こす分子メカニズムの解明や、それを抑制する化合物の標的分子同定などを行いながら、化合物の最適化研究を進め、HCM の根治を目指した新規治療薬を創出することである。

### 3. 本中間評価の目標

- (1) 進捗状況や成果を把握する。
- (2) 本中間評価にあわせて設定された以下のマイルストーンが 2020 年 9 月迄にクリアできているかを確認する。

疾患 iPS 心筋細胞を用いたフェノタイプスクリーニングにより見出した候補化合物について、誘導体合成およびその精査を行うことで、化合物最適化検討に必要な構造活性相関を示す以下の基準を満たすリード化合物を見出す。

  - ・ 疾患 iPS 心筋細胞における肥大化抑制作用
  - ・ in vivo において、化合物が作用していることを示す心肥大と関連する薬力学バイオマーカーの変動
- (3) 今後の見込みを検討する。

### 4. 成果

以下の成果を中間評価にて確認した。

- ・ 疾患 iPS 心筋細胞において、有意な肥大化抑制作用を示すリード化合物を複数見出したこと。
- ・ HCM 関連遺伝子の変異マウスに、リード化合物を経口投与したところ、心肥大と関連する薬力学バイオマーカーに変動があること。
- ・ HCM 患者レジストリ構築について、海外医療機関での患者登録と遺伝子解析が進んでおり、京都大学でもレジストリ研究の倫理審査が承認され、患者登録を開始していること。

### 5. 評価結果

化合物最適化研究を実施し、心筋肥大化抑制作用を示すリード化合物を見出し、心肥大と関連する薬力学バイオマーカーの候補を同定しており、課題は計画通り順調に進捗している。

さらに HCM 患者レジストリ構築について、海外での患者登録と遺伝子解析が進んでおり、国内でもレジストリ研究の倫理審査が承認され、患者登録を開始していることから、HCM 患者の層別や特徴づけに寄与することが期待される。

以上をもって、本課題の継続を可と評価した。

以上