DNW-24005 の概要

課題名　　：　新規肝線維症治療薬を目指したアンチセンス核酸の探索
主任研究者（Principal Investigator）：
　金山 朱里（学校法人昭和医科大学昭和医科大学細胞外マトリックス研究所）
ステージ：　標的検証後期

【標的疾患】

代謝関連脂肪性肝疾患（MASLD/MASH）等の線維化を伴う肝疾患

【創薬標的】

分子 X

【創薬コンセプト】

肝線維化に中心的な役割を果たす活性型肝星細胞における分子 X の発現をアンチセンス核酸（ASO）により抑制することで、肝線維化改善効果をもたらし、また脂肪肝の改善効果も期待される薬剤を創出する。

【ターゲットプロダクトプロファイル】

MASLD/MASH 等の線維化を伴う肝疾患を発症した患者に対して、分子 X 阻害 ASO を皮下注射することで肝線維化を改善し、肝機能を回復させる。

【モダリティの設定】

核酸

【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 らにより明らかにされている。

1) 肝線維化発症時にその中心的役割を担う肝星細胞の活性化制御分子として分子 X を同定した。分子 X は肝線維症患者で線維化重症度に相関して増加する。
2) 分子 X 欠損マウスを作製し、肝線維症モデル（四塩化炭素（CCl_4）、胆管結紮、コリン欠乏アミノ酸減少高脂肪食（CDAFHD）誘発）において肝線維化発症が抑制されることを見出した。また、そのメカニズムとして分子 X が TGF-β/Smad2 経路を活性化することにより肝星細胞の活性化とコラーゲン産生を誘導していることを明らかにした。
3) 分子 X を阻害する siRNA 及び ASO は、CCl_4 誘発肝線維症モデルマウスにおいて

線維化を抑制し、CDAFHD 誘発肝線維症モデルマウスにおいて線維化及び脂肪化を抑制した。

4) 肝臓への組織移行性が高く、mRNA レベルで発現抑制するモダリティとして ASO に着目し、ヒト肝星細胞での主薬効及び毒性評価、また CCl_4 誘発肝線維症モデルマウスを用いた抗線維化作用を指標に、リード ASO の取得に成功した。

【科学的、技術的な優位性】

1) 分子 X 欠損マウスを保有し、肝臓における上述の発見をしている。その他にも、本マウスでは、肺線維症や膵線維症など他臓器の線維化も抑制されることを明らかにしている。

2) 分子 X を阻害することで線維化抑制とは異なる機序で脂肪化も抑制することが期待され、線維化と脂肪化両方の直接的制御が可能になる標的は他に類を見ない。

【支援ステージにおける目標】

取得済みのリード ASO を用いた競合優位性の確認、リード ASO としてのプロファイリング解析、出願済み特許の実施例追加による権利化に向けた検討等を実施し、企業導出に繋げる。

【関連特許】

特許出願済み

テーマに関するお問い合わせは下記までお寄せください。

Principal investigator へのお問い合わせはご遠慮くださるようお願いいたします。

（問合せ先）

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬事業部

E-mail：id3desk@amed.go.jp