



DNW-22018 の概要

課題名 : 腎線維化治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

鈴木 教郎 (国立大学法人東北大学未来科学技術共同研究センター)

ステージ : 標的検証後期

【標的疾患】

慢性腎臓病 (CKD)、腎線維化、腎性貧血

【創薬標的】

不明 (腎線維化の原因となる筋線維芽細胞)

【創薬コンセプト】

CKD において腎臓間質のエリスロポエチン産生性線維芽細胞 (REP 細胞) が筋線維芽細胞に形質転換することにより線維化が進行するが、それを回復 (脱分化) させる化合物 X を見出し、腎線維化を治療 (解消または進行抑制) する。

【ターゲットプロダクトプロファイル】

CKD 患者 (ステージ G3 以降) を対象とし、筋線維芽細胞の脱分化を誘導し、腎線維化の抑制のみならず解消も見込める CKD の革新的治療となる低分子医薬品 (経口又は静脈内投与)

【モダリティの設定】

低分子化合物 (天然物含む)

【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) 線維化腎の多くの筋線維芽細胞は、尿細管間質に内在する REP 細胞の形質転換によって出現する。
- 2) REP 細胞の形質転換は可逆的であり、病態環境の改善によって筋線維芽細胞がもとの線維芽細胞の性質を回復 (脱分化) する。
- 3) マウスの腎臓から REP 細胞由来の筋線維芽細胞を忠実に再現した細胞株「Replac 細胞」を樹立した。
- 4) 筋線維芽細胞である Replac 細胞への化合物 X の添加は、元の REP 細胞の性状を

回復（脱分化）させる。

【科学的、技術的な優位性】

- ・線維化腎に出現する筋線維芽細胞のほとんどが尿細管間質の線維芽細胞の REP 細胞に由来することを見出し、かつ、REP 細胞の筋線維芽細胞への形質転換は可逆的であり、線維化を治癒する可能性を見出している。
- ・マウス REP 細胞から Replic 細胞を樹立し、腎線維化の原因細胞の唯一無二の培養細胞系を確立している。
- ・齧歯類を用いた複数の腎線維化モデルを安定的に作出し、薬剤投与による腎機能への影響を評価することができる。

【支援ステージにおける目標】

- ・ HTS に向けたアッセイ系の確立
- ・ 化合物 X の腎機能改善効果の検証
- ・ ヒト尿中腎細胞の初代培養系を用いた薬効評価系の確立

【関連特許】

無し

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。