



DNW-26028 の概要

課題名：MASH 治療における炎症制御長鎖非コード RNA の標的可能性の検証

主任研究者 (Principal Investigator)：

堀江 貴裕 (国立大学法人京都大学 医学部)

ステージ：検証ステージ I

【標的疾患】

代謝機能異常関連脂肪肝炎 (MASH)、動脈硬化症、その他慢性炎症が関与する疾患全般

【創薬標的】

長鎖非コード RNA (lncRNA) X

【創薬コンセプト】

マクロファージ機能を制御する lncRNA を標的とした Gapmer により、MASH だけでなく動脈硬化症などの慢性炎症を基盤とする疾患を制御する。

【モダリティの設定】

核酸 (Gapmer)

【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. lncRNA の領域にポリ A 配列を挿入する形で欠損マウスを作製し、動脈硬化形成モデル及び GAN 食負荷マウス MASH モデルによる標的 lncRNA X の機能欠損時の表現型解析を行ったところ、動脈硬化形成の抑制や MASH 誘導の抑制が観察された。
2. 作用機序解明のため lncRNA X と最も強く結合する RNA 結合タンパク質を探索したところ、RNA 結合タンパク質 Y が同定された。
3. マウス MASH モデルを用いてマウス lncRNA X に最も有効な Gapmer を 4 週間皮下投与 (10mg/kg/週) したところ、肝臓組織での lncRNA X の遺伝子発現抑制、炎症マーカーの改善、肝機能 (AST、ALT、LDH) の改善、組織学的な炎症所見の改善が認められた。

【科学的、技術的な優位性】

1. ヒト THP1 マクロファージを用いた代謝異常に関わる lncRNA の網羅的スクリーニングにより、lncRNA X を同定し、lncRNA X を Gapmer で機能抑制することにより、種々の炎症性サイトカイン遺伝子発現の抑制を介した抗炎症作用を惹起することが示された。
2. lncRNA を直接標的とした承認薬はこれまでに存在せず、既存薬と併用することによる相加・相乗効果が期待できる。

【支援ステージにおける目標】

MASH 治療薬として既存医薬品との比較試験の完了

【関連特許】

特願 2025-281146 号

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