

	シリーズ名	肝硬変治療薬
	所属・役職・氏名	機能細胞形態学・准教授・松原 勤 (MATSUBARA, Tsutomu)
<p><要旨></p>		
<p>肝硬変は、慢性肝炎による肝線維化の終末像であり、治療法がない。肝線維化の主要因が肝星細胞の持続的活性化であるため、肝星細胞の活性化を抑制する物質は肝硬変治療薬となりうる。本シーズは、化合物ライブラリーから肝硬変治療薬の候補物質を選定し、ヒト初代培養肝星細胞によって肝星細胞活性化抑制作用が確認された。興味深いことに、その物質 (A2) は、安全性で問題となる35項目のタンパク質活性阻害試験で陰性を示し、経口投与で肝硬変モデルマウスの肝線維化を抑制した。A2が結合するタンパク質 X を同定したが、X の機能と肝星細胞の活性化を関連付けた知見がなく、現在、A2 薬理作用の分子機序を解析している。</p>		
<p><研究シーズ説明></p>		
<p>ヒト COL1A2遺伝子プロモーター下流に mCherry (レポーター) 遺伝子をもつヒト肝星細胞株 LX-2 を構築して、肝硬変治療薬の候補化合物をスクリーニング探索すると、A1 が候補化合物として上がった。A1 と基本骨格構造が類似する化合物群と比較すると、ヒト初代培養細胞において、A1 が最も強い α SMA (肝星細胞活性化マーカー) 発現抑制作用を示し、A2 が肝星細胞活性化を抑制するタンパク質 CYGB (肝星細胞活性化抑制因子) を最も強く誘導した。A2は、α SMA 発現抑制作用が A1 と同程度で CYGB 発現誘導作用が A1 よりも大きかった。さらに A2 は、臨床開発段階にある ICG-001 よりも低濃度で α SMA や COL1A (肝硬変の原因物質) 発現を抑制した。加えて、薬物代謝酵素など安全性で問題となる35項目のタンパク質活性阻害試験を行ったところ、すべての項目で阻害作用を示さなかった。そこで、チオアセトアミド誘発肝硬変マウスにおける A2 の抗線維化能を評価すると、7日間合計 4 回の経口投与でチオアセトアミド誘発肝硬変マウスの線維化を緩和した。</p>	 <p>肝硬変モデルマウスにおいて 化合物A2は経口投与で肝線維化を抑制した</p>	
		
<p><アピールポイント></p>		
<p>肝硬変治療薬はアンメットメディカルニーズである。候補物質 A2 は古くから知られている化合物であるが、抗線維化能を持つことやタンパク質 X と結合することは知られていなかった。また、経口投与かつ ICG-001 よりも低濃度で薬理作用を示す点は魅力的だと考えている。タンパク質 X に対する構造最適化研究や薬物動態試験、安全性試験を通して一緒に開発をしていただける企業を求めている。</p>		
<p><利用・用途・応用分野></p>		
<p>肝硬変治療</p>		
<p><知的財産権・論文・学会発表など></p>		
<p>特願 2017-241997</p>		
<p><関連するURL></p>		
<p>なし</p>		
<p><他分野に求めるニーズ></p>		
<p>直径 100 nm 前後のコラーゲン線維を 5 mm 以上作る技術</p>		
キーワード	肝硬変、経口治療薬	