

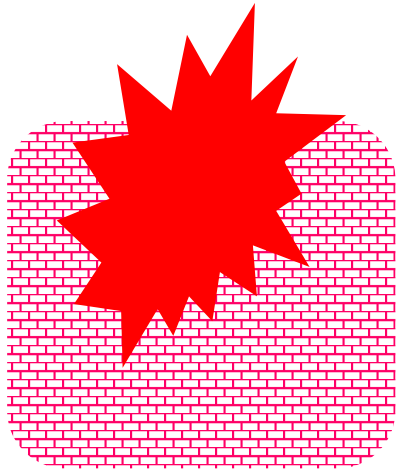
肝線維化モデルマウスを用いた 抗線維化薬のスクリーニング

東邦大学 薬学部 生化学教室
准教授 土屋 勇一

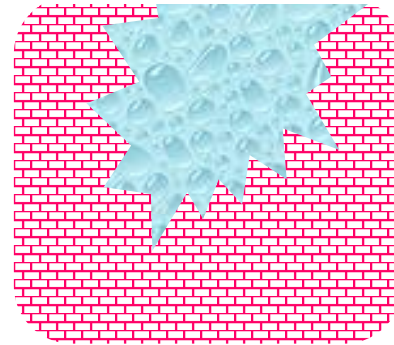
2024年1月25日

組織の線維化とは

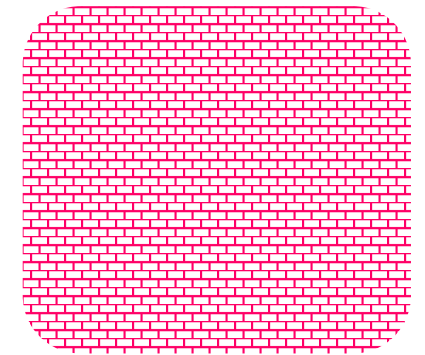
組織の損傷



コラーゲン線維による形状維持
失われた細胞の増殖
不要コラーゲンの除去



組織の修復



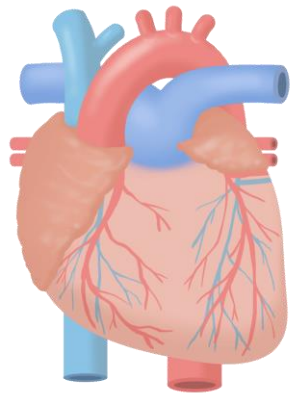
組織の線維化



コラーゲン線維による形状維持
修復されずコラーゲン線維が蓄積

線維化は臓器の機能を損なう

心臓

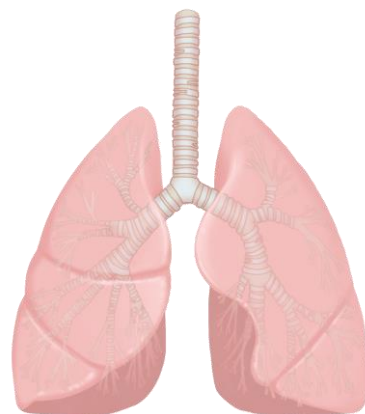


心筋・血管の
線維化



心不全

肺

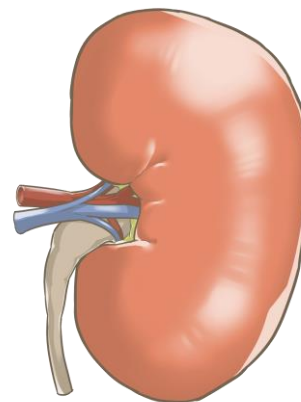


肺胞の
線維化



肺線維症

腎臓

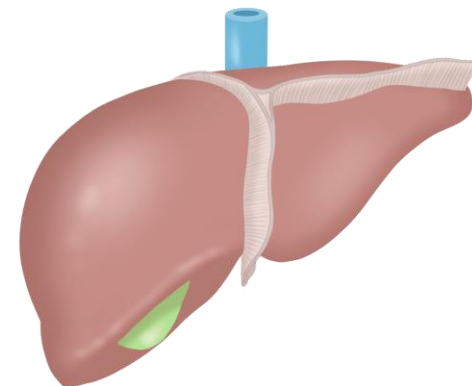


腎組織の
線維化



腎不全

肝臓



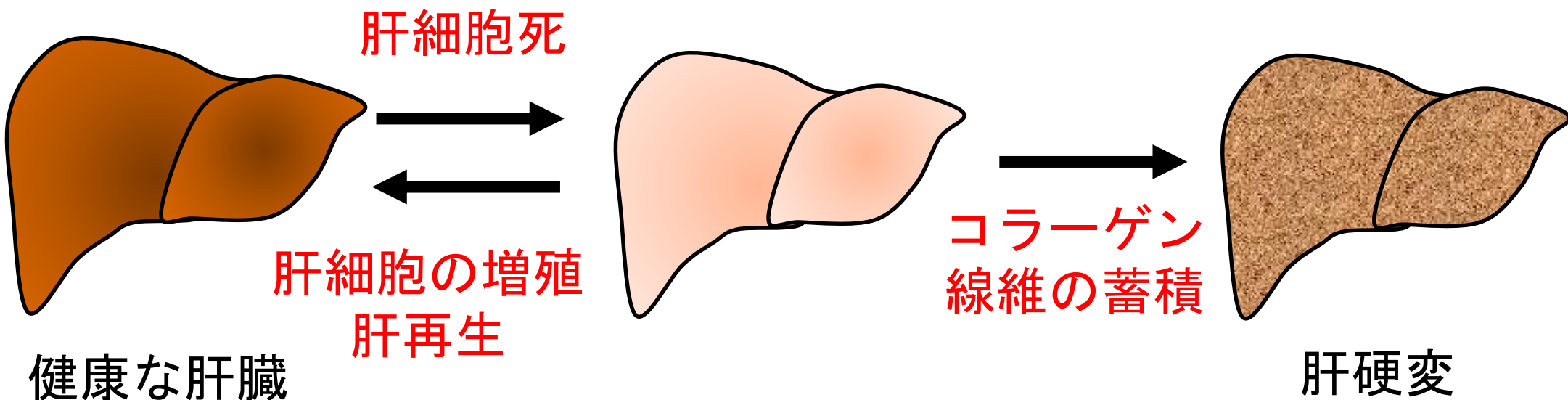
肝組織の
線維化



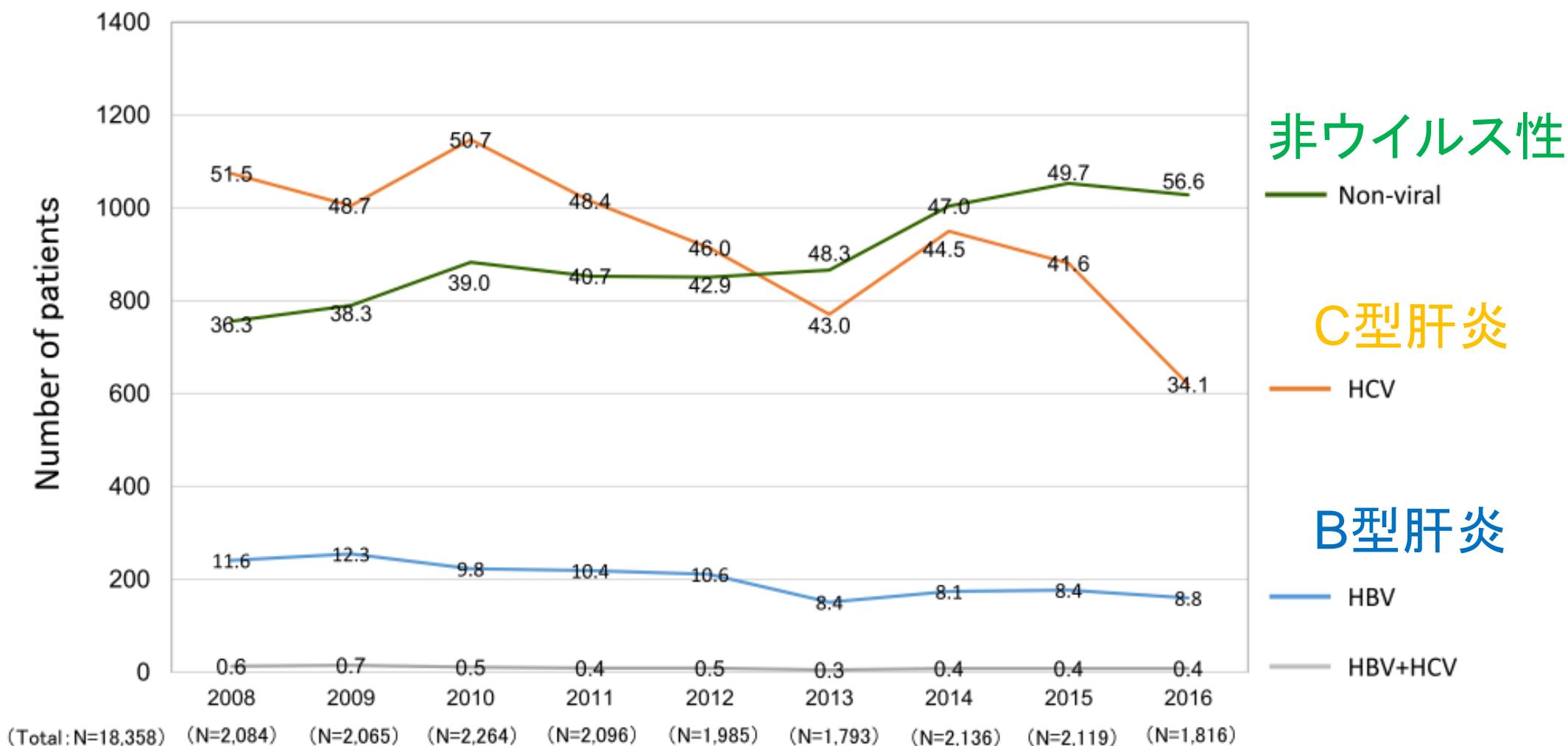
肝硬変

肝線維化は様々な疾患により起こる

ウイルス性肝炎
自己免疫性肝炎
アルコール性脂肪肝炎
非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) など

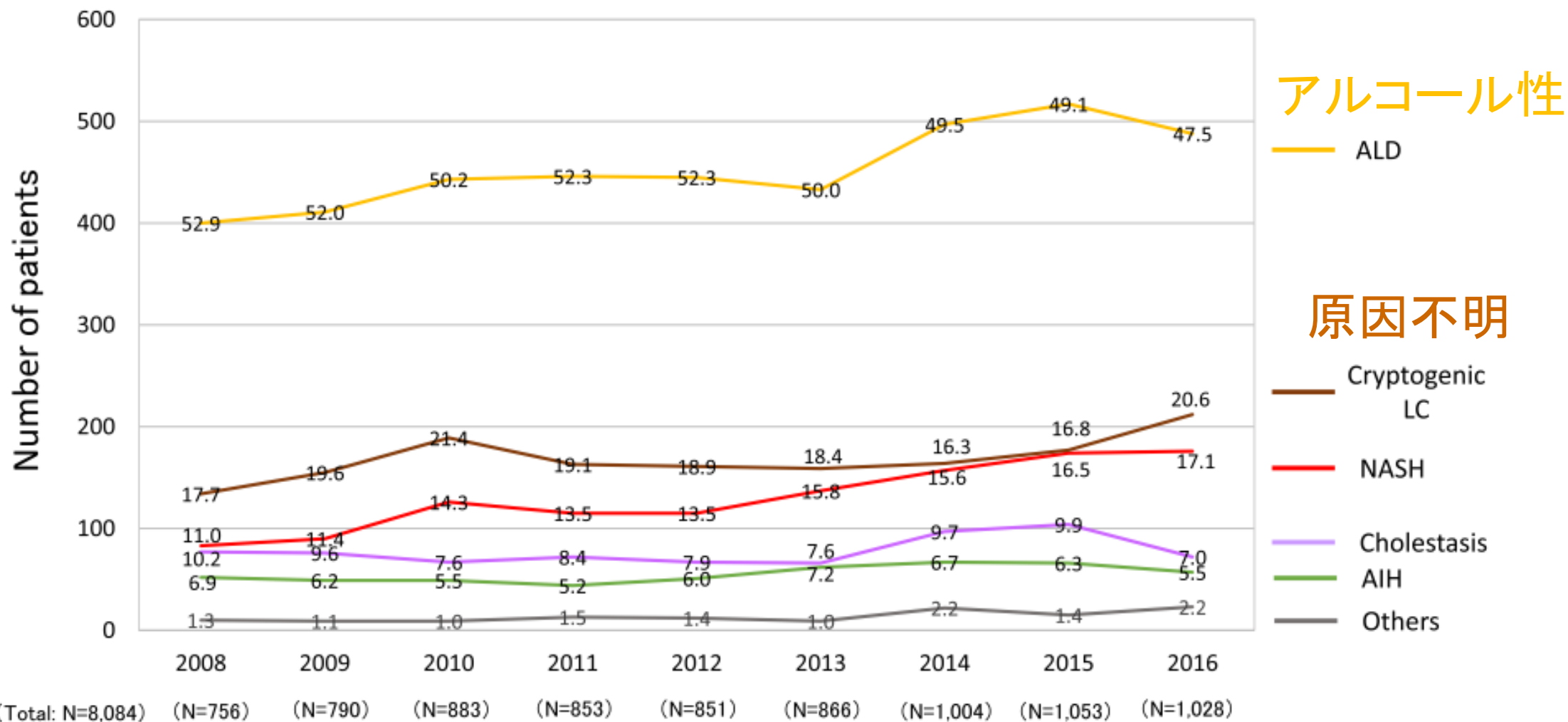


国内では非ウイルス性肝硬変が増加



Enomoto *et al.*, *J Gastroenterol* 2020

非ウイルス性肝硬変の中では アルコール性肝硬変が最も多い



Enomoto *et al.*, *J Gastroenterol* 2020

肝線維化の治療薬はまだない

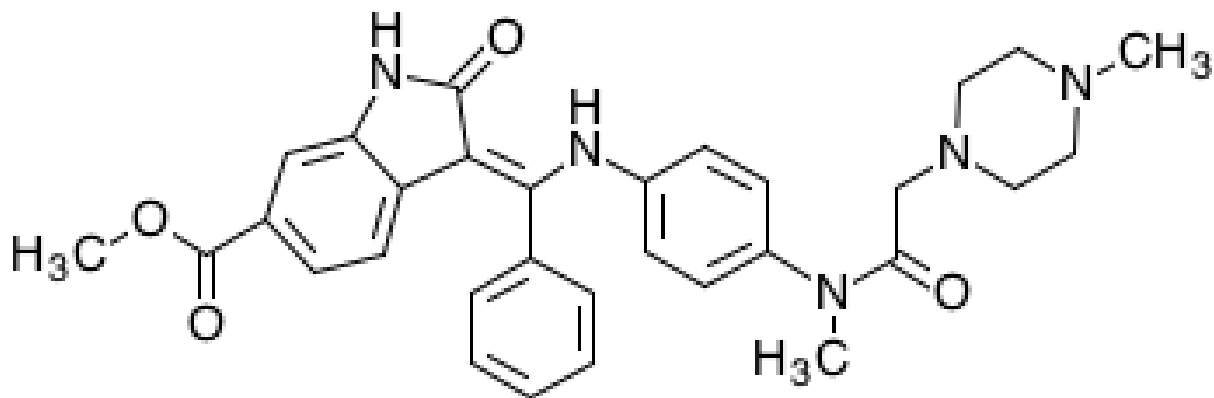
- ✓ウイルス性肝硬変→抗ウイルス薬
- ✓アルコール性肝硬変→禁酒
- ✓NASHによる肝硬変→治療薬はない
(肝硬変診療ガイドライン2020より引用)

多くの治療薬が開発中だが効果が見られない
→大きなアンメットメディカルニーズの存在

特発性肺線維症の治療薬は 肝機能障害を悪化させるおそれあり

ニンテダニブ

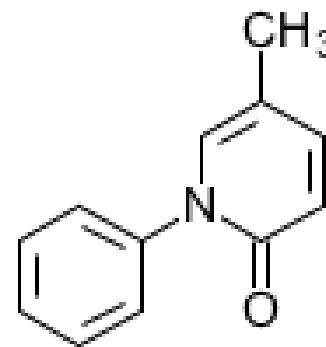
(チロシンキナーゼ阻害薬)



D10481

ピルフェニドン

(インターロイキン阻害薬)



D01583

肝線維化治療薬の開発には適切な病態モデルが必要である

現在頻用されている病態 モデルマウスの問題点

- ✓ 四塩化炭素の腹腔内投与
 - ✓ 総胆管結索による胆汁鬱滞
 - ✓ チオアセトアミドの飲水投与 など
- 人為的に肝炎を起こさせて肝線維化を誘発
- 炎症の程度に個体差があり結果が不安定
 - ヒト肝線維化の病態を反映しているか？
 - 抗炎症薬投与で線維化が軽減してしまう

本技術の基礎となる原著論文

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-42058-z>

Fibroblast growth factor 18 stimulates the proliferation of hepatic stellate cells, thereby inducing liver fibrosis

Received: 29 June 2022

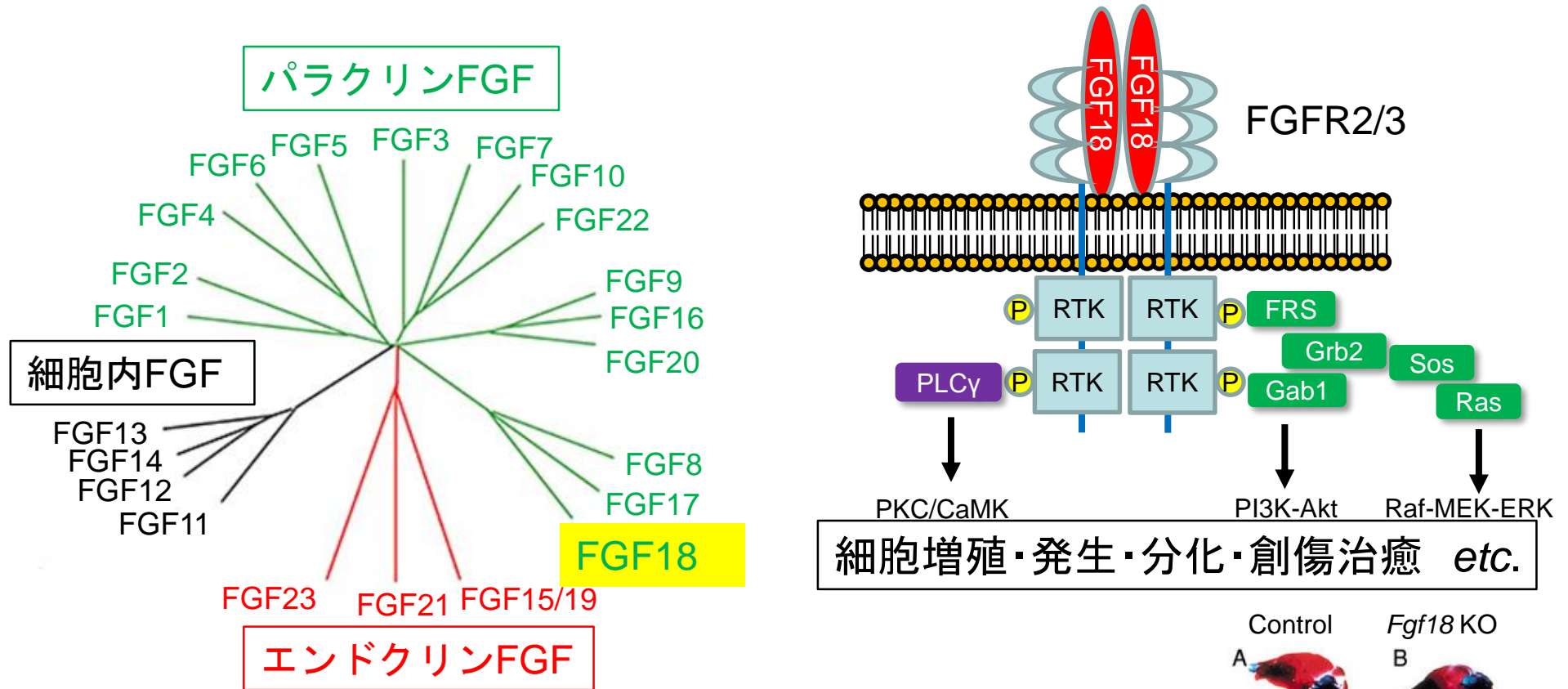
Accepted: 28 September 2023

Published online: 09 October 2023

Check for updates

Yuichi Tsuchiya^{1,2,19}, Takao Seki^{1,19}, Kenta Kobayashi^{1,3}, Sachiko Komazawa-Sakon ¹, Shigeyuki Shichino ⁴, Takashi Nishina ¹, Kyoko Fukuhara⁵, Kenichi Ikejima⁵, Hidenari Nagai ⁶, Yoshinori Igarashi⁶, Satoshi Ueha ⁴, Akira Oikawa⁷, Shinya Tsurusaki ^{8,9}, Soh Yamazaki¹, Chiharu Nishiyama ³, Tetuo Mikami¹⁰, Hideo Yagita¹¹, Ko Okumura¹², Taketomo Kido¹³, Atsushi Miyajima¹³, Kouji Matsushima ⁴, Mai Imasaka¹⁴, Kimi Araki ^{15,16}, Toru Imamura^{17,18}, Masaki Ohmuraya¹⁴, Minoru Tanaka ^{8,9} & Hiroyasu Nakano ¹

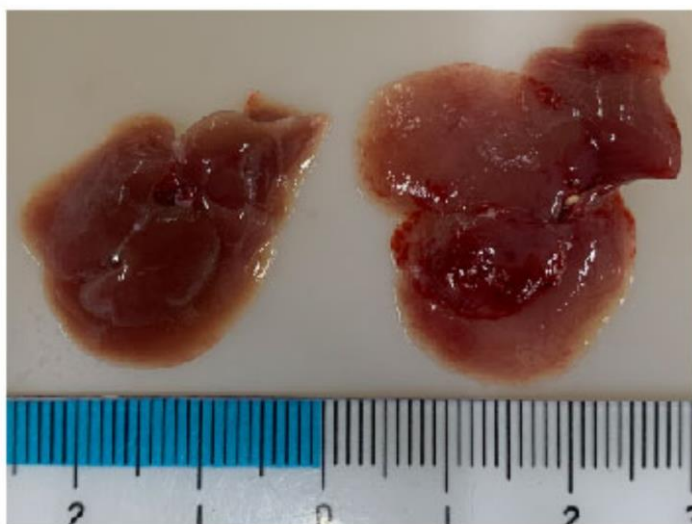
FGF18は線維芽細胞増殖因子である



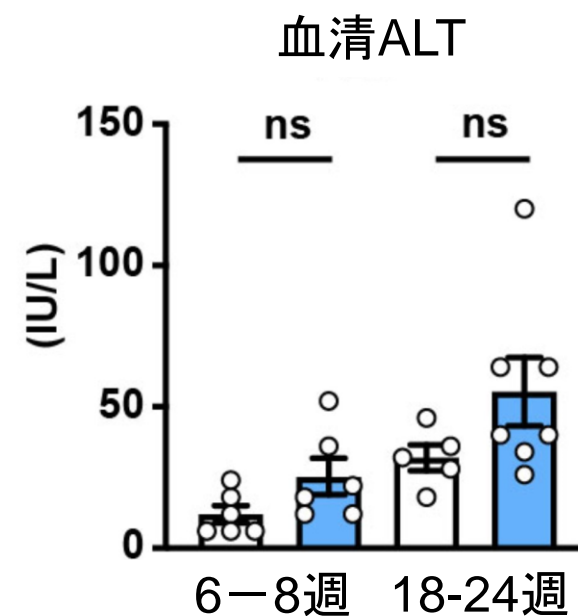
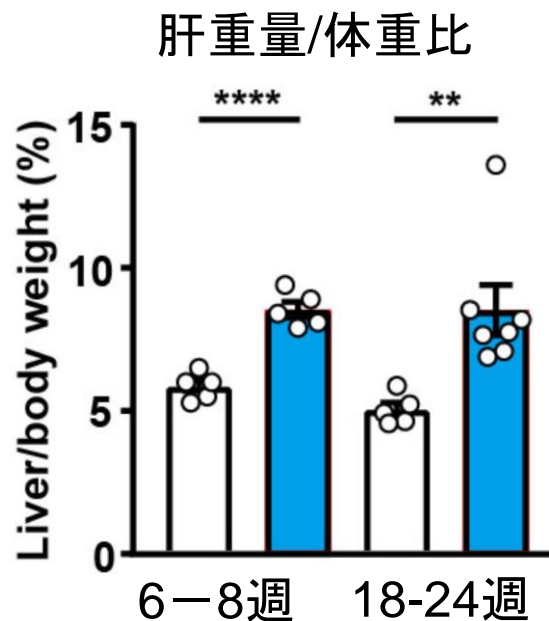
- ✓ 心臓・肺・皮膚で発現が高く、健康肝では発現が低い
- ✓ 卵巣がんや子宮体がんが発現が上昇する
- ✓ 全身性 *Fgf18* 欠損マウスは骨形成異常を呈し出生後すぐ死亡

FGF18の肝細胞における過剰発現は 肝臓を腫大させる

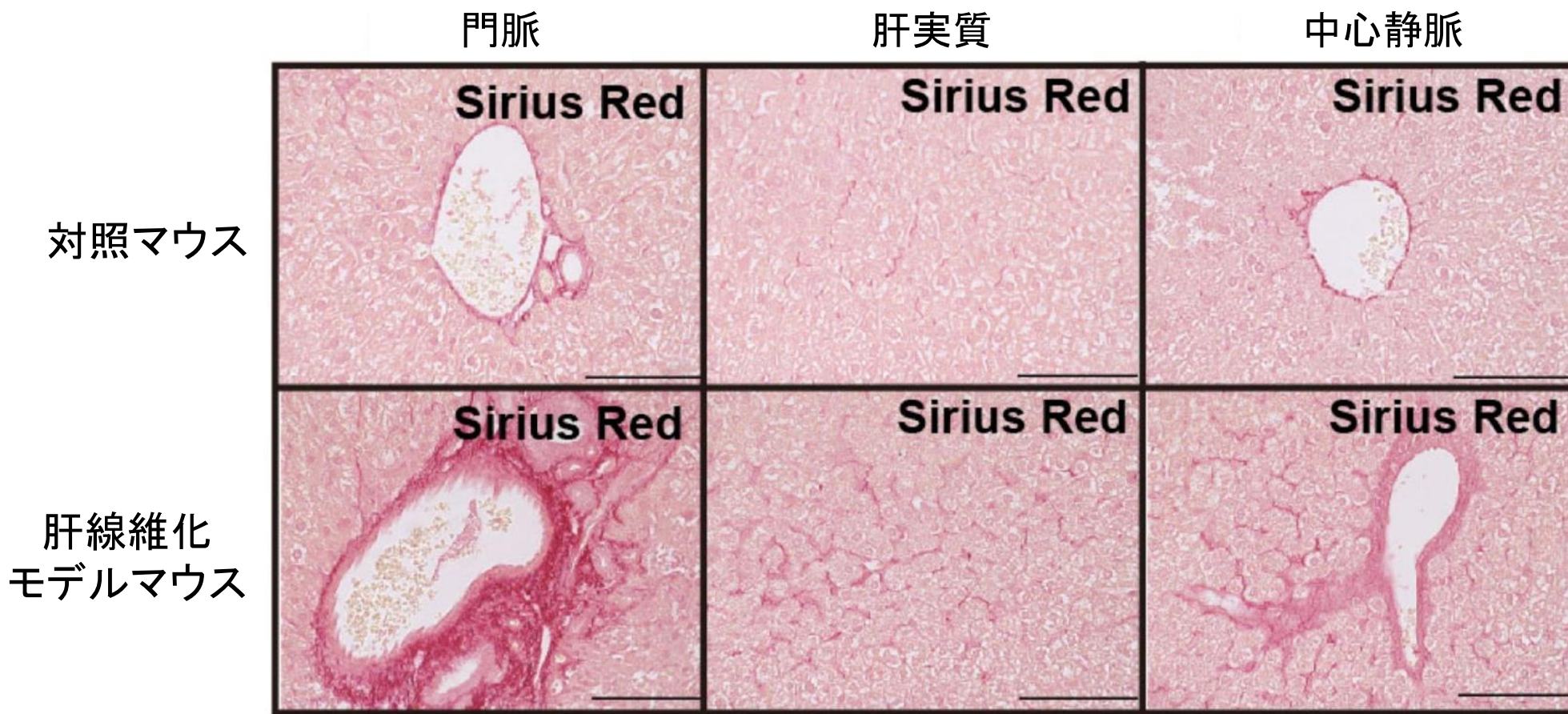
肝線維化
対照マウス モデルマウス



6-8週

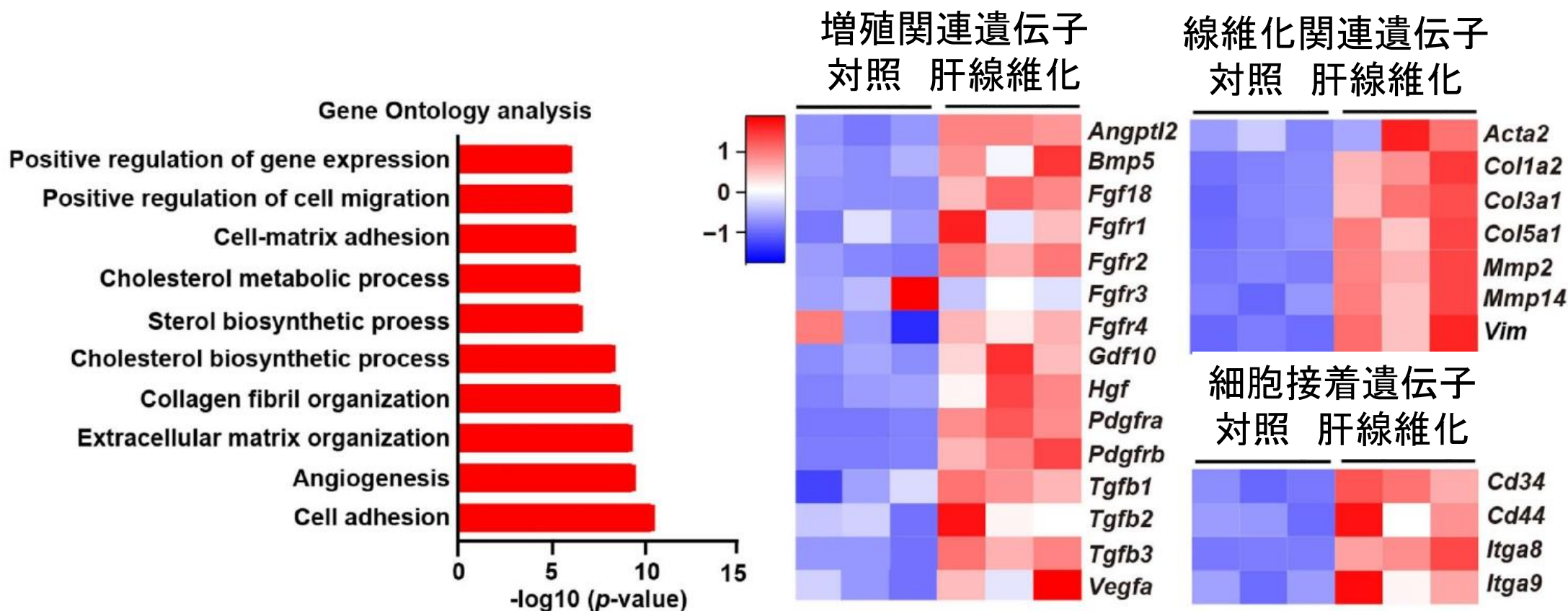


FGF18の肝細胞における過剰発現は 自発的な肝線維化を誘導する



Tsuchiya *et al.*, *Nat Commun* 2023

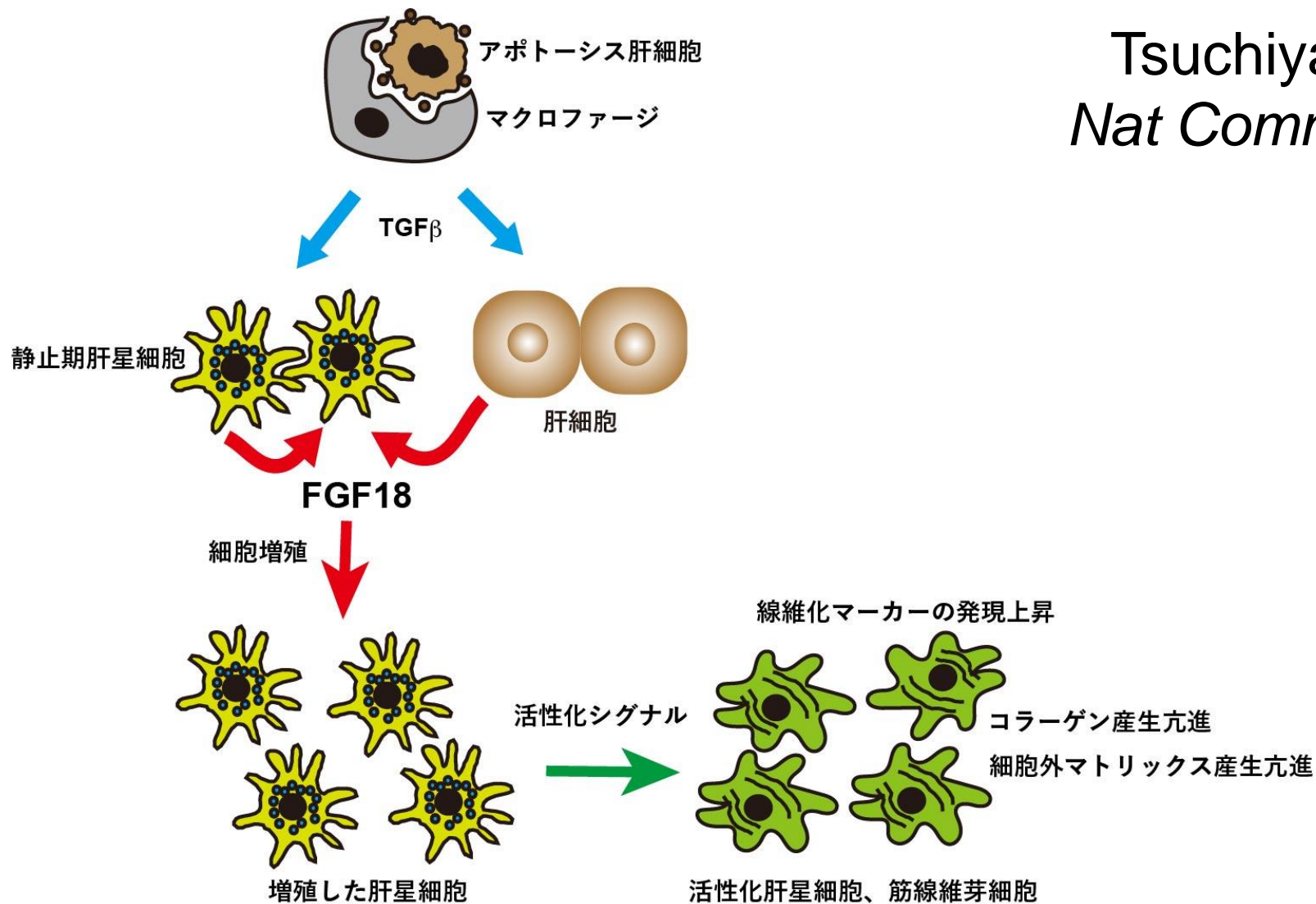
FGF18の肝細胞における過剰発現は線維化関連遺伝子の発現を誘導する



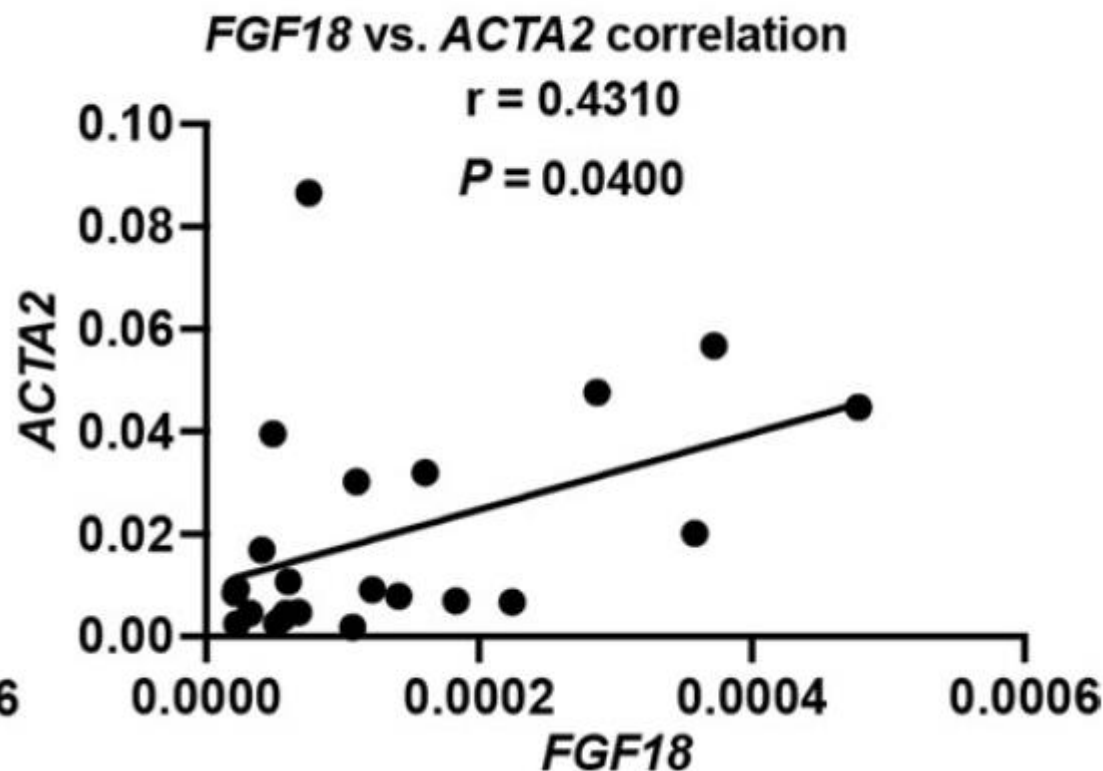
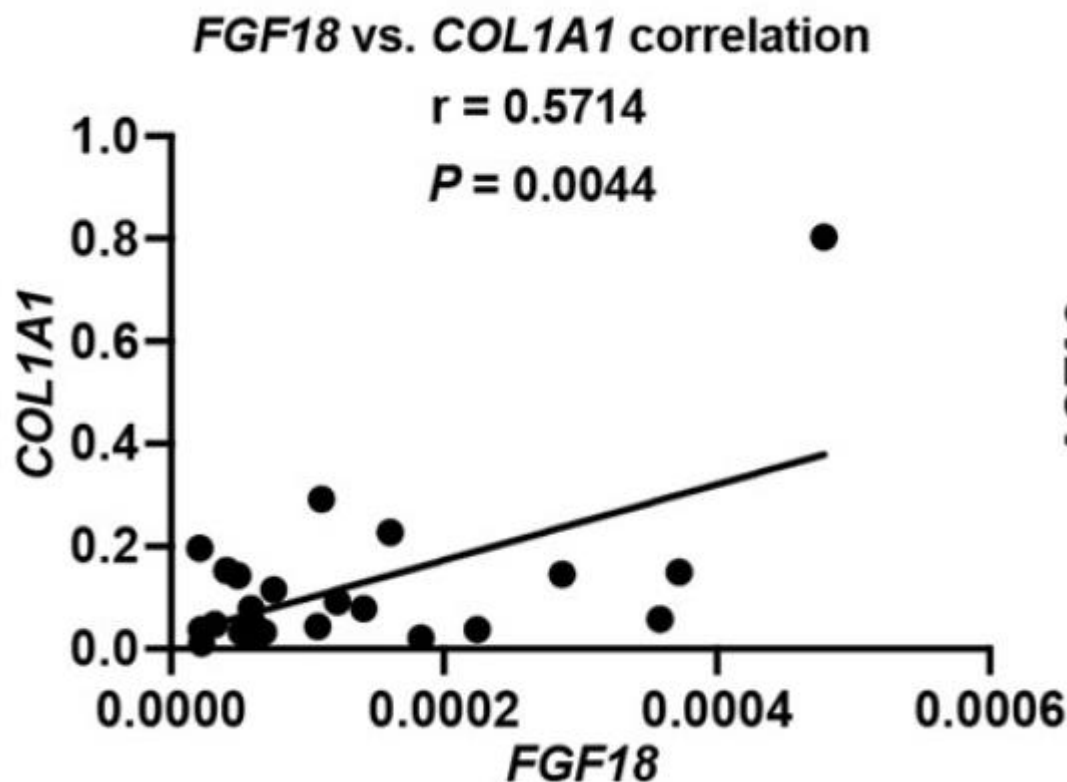
Tsuchiya *et al.*, *Nat Commun* 2023

FGF18は星細胞を増殖させて 肝線維化を誘導する

Tsuchiya *et al.*,
Nat Commun 2023



ヒト肝生検組織でもFGF18と 線維化関連遺伝子の発現に相関がある



Tsuchiya *et al.*, *Nat Commun* 2023

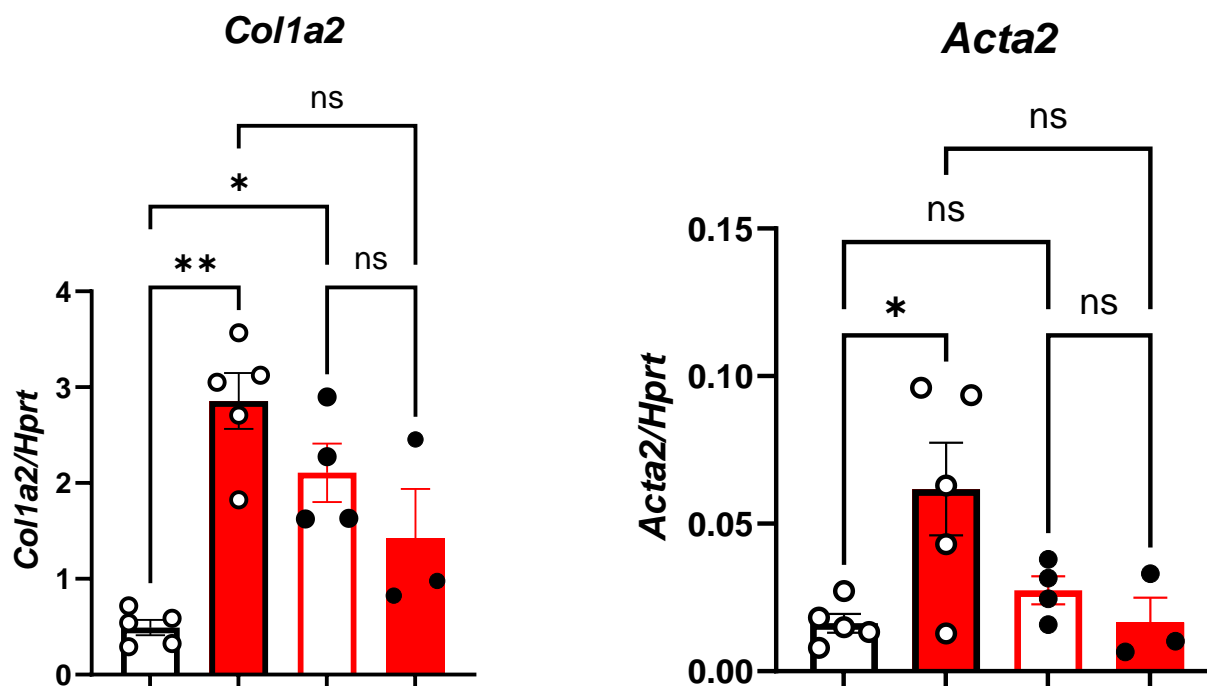
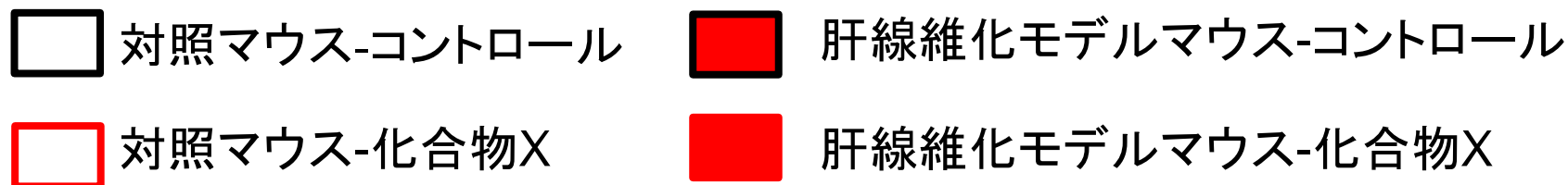
新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来 of 病態モデルマウスでは、先に肝炎を誘発する必要があり結果のバラツキを生む。
- 従来 of 病態モデルマウスでは、薬物の標的が炎症か線維化かの判別が困難である。
- 本技術の適用により、肝炎を誘発する必要がなくなり、**線維化メカニズムに直接アプローチすることが可能となる。**

想定される用途

- 対照マウスおよび肝線維化モデルマウスに、治療薬候補を投与（経口、腹腔内など）して、肝線維化が抑制されるかを解析する。
- 従来の病態モデルマウスと異なり炎症の影響を排除できるため、薬物自体の効果をより直接的に評価できる（副作用など）。

予備的データ: 化合物Xの投与結果



化合物Xは肝線維化モデルマウスの肝線維化を抑制した一方で対照マウスの肝線維化は亢進したことから肝毒性が予想される

企業への期待

- 大学の研究室単独では、市販の化合物を購入することしかできない。
- 製薬企業が持つ化合物ライブラリーと本技術を組み合わせることで、**新たな肝線維化治療薬候補**の同定が可能となる。
- 肝線維化患者は多く、治療薬が開発できれば**大きなアンメットメディカルニーズ**を解決できる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 肝線維化モデルマウス
- 出願番号 : 特願2021-136540
- 出願人 : 学校法人東邦大学
- 発明者 : 中野裕康、土屋勇一

お問い合わせ先

東邦大学

教育・研究支援センター 特任教授

仁木 保

T E L 03-3762-4151

e-mail edu-support@jim.toho-u.ac.jp