

# 老化制御による疾患の予防・治療： NASH、肝がん治療剤を例として

早稲田大学 人間科学学術院  
人間科学部 健康福祉科学科  
教授 千葉卓哉

# 細胞の加齢現象制御を創薬に応用

## 健康寿命延伸の実現

- 寿命・老化は化合物で制御可能 (metformin, NMN, etc)

## 独自の探索系と標的に関する技術

- 4つの創薬標的分子と4つの化合物を同定済み

## 基礎研究に特化

- 抗老化創薬シーズを研究開発し導出する

## First-in-classのNASH、肝がんパイプライン

- Compound X

# NASHとはどのような病気か？

非アルコール性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis: NASH）

## Pathophysiology

- 脂肪肝から、炎症、線維化、肝硬変、肝がんへと進行する
- 20年後に肝がん患者は現在より37.1%増加し、その半数以上がNASH由来と予測されている。

## Risk factors

- 肥満症、2型糖尿病

## Diagnosis

- 確定診断には病理診断が必要

## Unmet medical needs

- まだ認可された薬が一つもない

## Market Potential (Bilion\$)

国別	2019	2029	CAGR (2019–2029)
7主要市場	0.1	27.2	68.8%
United States	0.089	25.61	76.1%
5EU*	0.03	1.23	43.2%
Japan	0.02	0.33	31.5%

\*: France, Germany, Italy, Spain, UK

## Alliance Opportunities

- NASHのアライアンス市場は活発で、創薬ステージでも総額\$100M以上の高額のアライアンスがあり、今なお活況は続いている。

NASHは、認可された治療薬がなく肝がんへの移行が懸念される疾患でアンメットニーズが高く、今後10年間で3兆円超の巨大市場になると予想され、早期での大型アライアンスも活発である。

# 既存のNASH治療標的

## NASHの病態進行

P3: lanifibranor (PPAR $\alpha$ / $\delta$ / $\gamma$ 作動薬)  
P3: obeticholic acid (FXR作動薬)  
P2: pemafibrate (PPAR $\alpha$ 作動薬)

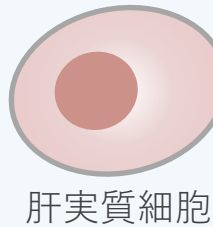
P3: belapectin (Galectin3作動薬)

P2: BMS-986263 (HSP47 siRNA)

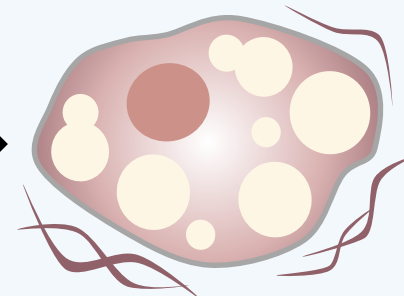
✓ 肝細胞傷害    ✓ 炎症    ✓ 線維化



- ・ 脂質代謝異常
- ・ 脂肪肝
- ・ 酸化ストレス
- ・ 臓器間相互作用
- ・ 腸内細菌叢



✓ 脂質蓄積



肝硬変  
肝がん

海外でP2/P3試験が行われている主なNASH治療薬

P3: aramchol (SCD1阻害薬)  
P3: resmetirom (THR- $\beta$ 作動薬)  
P3: semaglutide (GLP-1R作動薬)

日本、米国、欧州においてNASHの治療薬で承認されたものはない

➡ **NASHの治療薬開発および新規の標的分子の同定は喫緊の課題**

# NASH治療薬が誕生していない理由

## NASH治療薬候補のガイドラインが厳格

### Phase 3 (1 year)

- 線維化を悪化させることなくNASHを改善する
- NASHが悪化することなく線維化が改善する
- これら両方

### Phase 3 (5 year)

- 肝がん
- 肝硬変
- 心筋梗塞

これらの死亡率を低下させる

# 化合物Xが標的とする分子の特徴

01 新規メカニズム

02 複数のパスウェイに作用

03 肝がんの予後に影響

04 他の疾患の治療薬への展開も可能

# 従来技術とその問題点

NASH治療薬はまだ実用化されていない

それは

現在治験中の薬剤ではエンドポイントの改善が見られない場合が多い（肝がん、心筋梗塞）

NASHから肝がんへの移行について病態が複雑で完全には解明されていない

痩せているNASH患者も多く、脂質代謝の調節以外の標的同定が求められている

等の問題があり、日米欧では認可された薬剤がまだない

# 新技術の特徴・従来技術との比較

- NASH治療薬として従来技術の問題点であった、エンドポイントも含めて改善が期待される創薬標的分子を同定した
- 従来は脂肪蓄積と線維化のいずれかに関わる因子を標的としていたが、新技術は肝がんの治療効果まで期待できるため、生命予後を改善することが期待される
- 本技術は合剤への適用も可能である



# 想定される用途

- 本技術は対象疾患としてNAFLDに含まれるNAFL、NASH、肝硬変、肝がんなどへ幅広く適応できる特徴を有している
- 上記以外に、抗肥満効果や脂肪減少効果も期待される
- そのため、化粧品や機能性食品といった分野や用途に展開することも可能と思われる

# 肥満症- 疫学. 罹患率とその推移

- ・ BMI25以上の成人男性は1980年の28.8%から2013年の36.9%に増加し、女性は29.8%から38%に増加した
- ・ 2030年までに57.8%の成人人口（約33億人）がBMI25以上になると予測されている
- ・ 肥満による健康問題は飢餓や栄養失調よりも深刻化している

# 実用化に向けた課題

- ターゲットバリデーションの強化
- 今後、NASHから肝がんを発症する動物モデルを用いて実験データを取得予定
- 実用化に向けて、肝臓へのDDDSの精度を向上させる必要もある

# 企業への期待

- 非臨床POCの取得をサポートして頂ける企業との連携を希望
- 様々なモダリティに関する技術を持つ、企業との共同研究を希望
- DDS技術を持つ企業との共同研究を希望

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 非アルコール性脂肪性肝疾患／  
非アルコール性脂肪肝炎及び肝がんの予防・治療剤
- 出願番号 : 特願2022-179928
- 出願人 : 早稲田大学
- 発明者 : 千葉卓哉、近藤嘉高

# お問い合わせ先

早稲田大学

リサーチイノベーションセンター

知財・研究連携支援セクション（承認TLO）

T E L 03-5286 - 9867

e-mail [contact-tlo@list.waseda.jp](mailto:contact-tlo@list.waseda.jp)