

TRPC3/6を標的とした革新的肺高血圧治療薬L862の開発

プロジェクト
責任者

1. 大阪大学 薬学研究科 2. 信州大学 医学部

特任准教授 永田 龍¹ 教授 桑原 宏一郎²

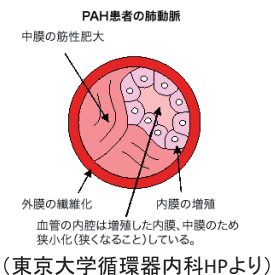
プロジェクト概要

肺動脈性肺高血圧症 (PAH、指定難病)

- 肺動脈が異常に狭くなり、また硬くなることで肺動脈圧が上昇する病態をいう。軽い動作で息切れや呼吸困難といった症状が現れる。
- 患者数は日本では約4,200人(R02年度)で年々増加し、世界市場の規模は2034年には93.4億米ドルと予測されている(Research and Markets.)
- 特に強皮症に伴う肺高血圧症では予後は極めて不良であり、依然、unmet medical needsが高い。
- 肺高血圧の成因として肺動脈リモデリング(内膜の増殖、中膜の筋性肥大、外膜の線維化)があり、血管拡張薬である既存経口薬では進行した病変や静脈病変、強皮症等の膠原病合併肺高血圧への効果は得にくい。

→直接リモデリングに介入できる経口剤が必要

肺動脈リモデリング



TRP (Transient Receptor Potential) C3/6について

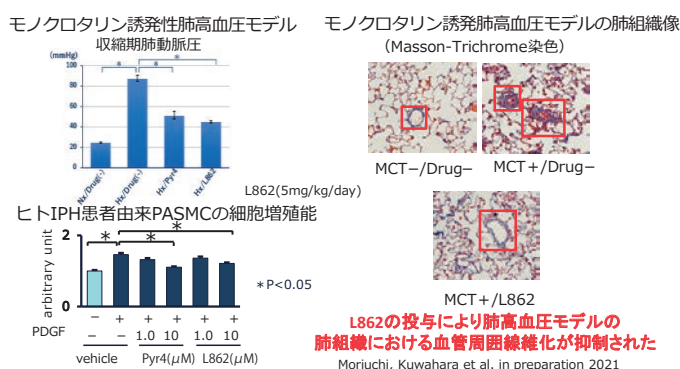
- TRPチャンネルは、脂質膜上に存在する膜タンパク質で、28種類のスーパーファミリーを形成。
- 4量体を形成しNaやCaイオンを透過させ非選択的なカチオンチャンネルとして機能。
- 細胞外の種々のシグナルを検出するセンサーとして作用。
- TRPC3/6がPAHとリモデリングに関する様々なエビデンス (Kawahara et.al. JCI 2006; 116: 3114) など。

→TRPC3/6阻害剤がPAHのリモデリングに直接関与する治療薬となる可能性

新規TRPC3/6阻害薬L862

- 新規TRPC3/6、デュアルのチャンネル阻害剤：L862の創製に成功。
- L862はTRPC3/6チャンネルを低濃度で阻害し、他TRP family、各種受容体、チャンネル、酵素等に対し高い選択性を示す。
- 物理化学的特性、薬物動態特性、安全性にすぐれ、製造に問題が無い。
- 物質特許出願 (WO2019208812) は日本、米国、欧州、中国で特許査定を受ける。
- L862を含む心不全および急性腎症関連用途特許は日、米、欧、中国に、蛋白尿関連用途特許は日、米、欧に移行済み。
- PMDA対面助言において、医師主導P1臨床試験のための非臨床試験の充足性、提示したP1臨床試験プロトコル案は受け入れ可能との回答をいただく。

肺高血圧モデルラット、及び肺高血圧患者由来肺動脈平滑筋細胞(PASMC)におけるL862の効果



L862は確立した複数の肺動脈性肺高血圧症モデル動物において肺高血圧を改善した

対象疾患：肺動脈性肺高血圧症

現在の状況：GLP非臨床試験を完了し、医師主導P1臨床試験の準備中

技術の特徴：新規作用メカニズムに基づく経口低分子肺高血圧症治療薬

共同研究・ライセンスに関するお問い合わせ窓口：

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 笹嶋美知代 Email: michiyo.sasajima@dmi.med.osaka-u.ac.jp

心筋炎に対する新規コンパニオンPET診断薬及び治療薬の開発

プロジェクト
責任者

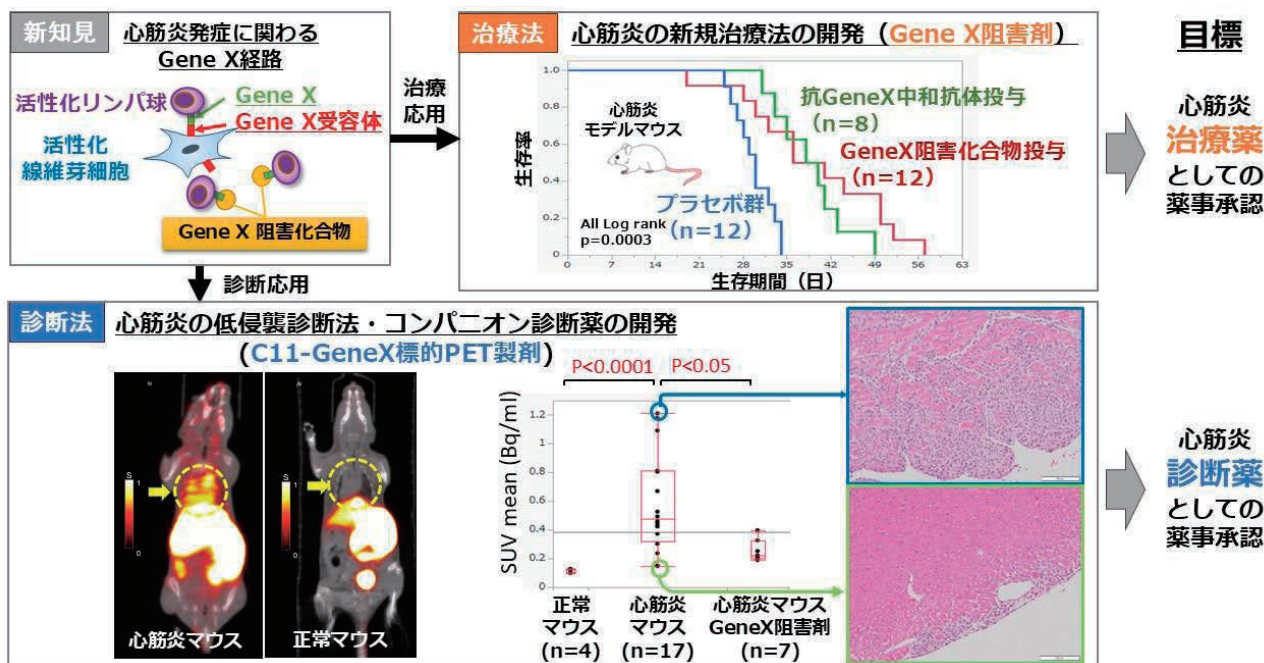
大阪大学大学院医学系研究科 医化学講座

准教授 松岡 研

プロジェクト概要

心筋炎は致死性が高く、現在も有効性を示した治療薬のないアンメットニーズな疾患です。近年Covid-19を含む重症感染症やmRNAワクチンに心筋炎が合併し、更に癌領域で頻用されている免疫チェックポイント阻害剤にも副作用として心筋炎が発症することから、心筋炎に対して有効な診断法及び治療法を確立する社会的重要性が増しています。

私達は心筋炎に対する新規診断法及び治療法を開発するために、心筋炎発症にGeneX⁺活性化リンパ球が関与し、GeneX阻害剤が心筋炎モデルの予後を改善させることを明らかにしました。更にこのGeneX阻害剤を放射性核種C11で標識した新規PETプローブを作製し、心筋炎モデルにおいて心筋に浸潤したGeneX⁺リンパ球をPET/CTにより検出することに成功しました。加えて、PET高集積心筋炎モデルは低集積心筋炎モデルと比較し、GeneX阻害剤が有効でした。以上より本PET製剤は従来の高侵襲な心筋生検に代わる心筋炎の低侵襲診断薬となるだけでなく、GeneX阻害剤のコンパニオン診断薬にもなるため、両シーズを組み合わせることで心筋炎の予後を著しく改善させることが期待されます。2025年度に健常人におけるPETプローブの安全性試験が終了し、2026～2027年度にかけて心筋炎患者におけるPETプローブの有用性検証試験を実施する予定です。今後本PET製剤と阻害剤を実用化するために、協力して頂ける企業を探しています。



目標

心筋炎
治療薬
としての
薬事承認

心筋炎
診断薬
としての
薬事承認

対象疾患：心筋炎（国内2,200人/年、世界180万人/年）

特許情報：物質特許、用途特許

技術の特徴：コンパニオンPET診断薬と治療薬の両シーズを組み合わせることで著しい予後改善効果が期待できる

市場性、開発における課題：臨床POCを取得するための企業サポートが必要

希望する企業連携の内容：臨床治験実施の支援、及びライセンスアウト