

肝線維化抑制効果を示すIC-2の活性体の最適化とその機能解析

プロジェクト
責任者

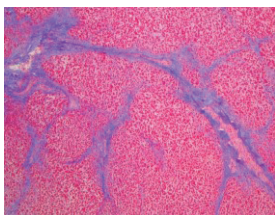
鳥取大学医学部 遺伝子医療学分野

助教 板場 則子

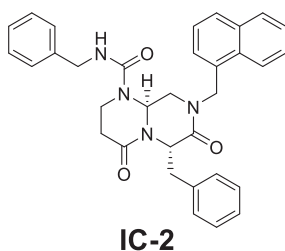
プロジェクト概要

肝硬変

推定患者数は国内で30万人、世界では約11,200万人
わが国では、毎年1.7万人の方が肝硬変で死亡するが、現在有効な治療薬がない



肝硬変中の線維を解消するには、線維の産生を担う肝星細胞の活性化を抑制して“線維合成を抑制”するか、蓄積した“線維を分解”するかのいずれか、もしくはその両者のアプローチが必要である。



- ・ Wnt/β-catenin経路の抑制
 - ・ TGF-β/Smad経路の抑制
 - ・ 線維分解酵素Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)の発現誘導
- 肝星細胞活性化抑制による線維増生の抑制
- I型コラーゲンの分解による線維分解の亢進

IC-2は、線維合成の抑制作用と、線維分解酵素の発現誘導作用の2つの作用を示す。
(肝硬変モデルマウスで線維化抑制作用を示す)

	Wnt/β-catenin経路阻害	TGF-β/Smad経路阻害	肝星細胞活性化抑制作用 (αSMA発現抑制)	MMP-1誘導
IC-2	○	○	○	◎
C-82	◎	◎	◎	×
E7386	◎	◎	○	×

線維分解酵素(MMP-1)の発現誘導作用は他の競合開発品にはないIC-2独特の作用

本研究では、大阪大学の創薬等支援技術基盤プラットフォーム(BINDS)構造展開領域によるIC-2の活性体の最適化に向けた合成展開の研究支援を受けながら、現在有効な治療薬のない肝硬変の治療薬開発を進めている。

対象疾患： 肝硬変 (推定患者数 国内30万人、世界 約12,000万人)

特許情報： 特許第6552005号 (US, ZL, MN, IT, ES, DE, FR, GB特許), 特許第6785487号 (TW, US, ZL, IN, DE, FR, GB特許)

技術の特徴： 線維合成の抑制作用と線維分解の亢進作用の2つの作用を有する

希望する企業連携の内容： 共同研究、あるいはライセンスアウトを行う提携企業

Optimization and functional analysis of active form of IC-2 showing hepatic fibrosis inhibitory effect

Principal Investigator

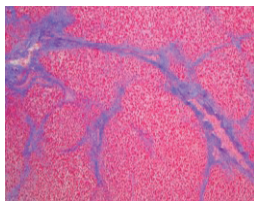
Division of Medical Genetics and Regenerative Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University

Assistant Professor Noriko ITABA

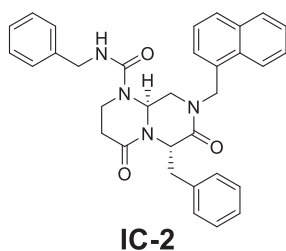
Project Outline

Cirrhosis

It is estimated that there are 300,000 cases of liver cirrhosis in Japan and 120 million worldwide. Although about 17,000 people die from liver cirrhosis in Japan, there are no effective therapies for liver cirrhosis.



To decrease fibrosis in liver cirrhosis, downregulation of fibrogenesis by deactivating the hepatic stellate cells (HSCs) responsible for production of fibrosis and/or degrading accumulated collagens are required.



• Wnt/β-catenin signal inhibition

• TGF-β/Smad signal inhibition

• Enhancement of expression of fibrinolytic enzyme “Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)”

Inhibition of fibrogenesis by deactivating hepatic stellate cells

Enhancement of fibrinolysis due to degradation of type I collagen

IC-2 has two actions, composed of a **fibrogenesis inhibition** and a **fibrinolysis enhancement**.
(IC-2 resolves liver fibrosis in mice model of liver cirrhosis.)

	Inhibitory activity of Wnt/β-catein signaling	Inhibitory activity of TGF-β/Smad signaling	Inhibitory effect of HSCs activation (αSMA inhibition)	Inducing activity of MMP-1
IC-2	○	○	○	◎
C-82	◎	◎	◎	×
E7386	◎	◎	○	×

Enhancement of the expression of fibrinolytic enzyme “MMP-1” is a unique action of IC-2, which is not detected in other competing products.

In this project, we are trying to develop drugs for liver cirrhosis, an unmet medical need, by receiving the support of optimization of IC-2 or active metabolite of IC-2 from Basis for Supporting Innovation Drug Discovery and Life Science Research (BINDS) in Osaka University.

Target disease: liver cirrhosis (estimated number of patients: 300,000 cases in Japan, 112 million worldwide)

Patent: US11,213,527 (JP, ZL, MN, IT, ES, DE, FR, GB), EP3366687 (JP, TW, US, ZL, IN, DE, FR, GB)

Characteristics of technology: An enhancement of fibrinolytic action through inducing expression of fibrinolytic enzyme “Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)” in addition to inhibitory action of fibrogenesis.

Possible cooperate collaboration: collaboration or license out