

北海道大学支援シーズ紹介：B120

中村 信介・原 英彰（岐阜薬科大学）



難治性網膜硝子体疾患における線維性増殖組織形成に対する Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) を ターゲットにした治療薬の探索

Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15)

GDF15はTGFβファミリーに属する
分泌型タンパク質である
(Böttner, et al., Cell Tissue Res, 1998)

GDF15は、上皮癌細胞の
EMT関連因子の発現上昇を促す
(Chen Li, et al., Oncotarget, 2015)

GDF15の発現は、
肺線維症の病態進行と強い相関を示す
(Stijin Lambrecht, et al., Arthritis Rheumatol, 2014)

GDF15はfurin proteaseにより切断され、活性化体となる
(Jing Jing Li, et al., MCB, 2010)

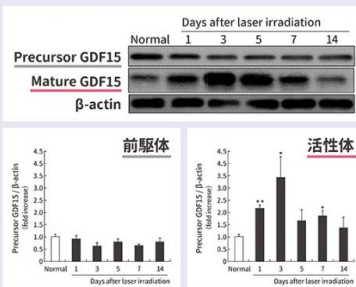


滲出型加齢黄斑変性の遺伝的なリスクファクターである
Arms2/Htra1の一塩基多型を有する加齢黄斑変性患者の血清でGDF15の発現が増加する
(Andrew DeWan, et al., Science, 2006) (Chloe Stanton, et al., ARVO Annual Meeting Abstract, 2013)

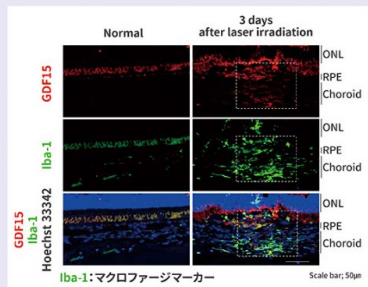
滲出型加齢黄斑変性の”線維化病態”におけるGDF15の役割に着目した

レーザー誘発CNVモデルにおけるGDF15の局在及び発現変化

【網膜色素上皮-脈絡膜複合体】



【レーザー誘発CNV病変部】



レーザー照射後の網膜色素上皮及び脈絡膜で”活性型GDF15”が増加した

病変部において高発現したGDF15はマクロファージマーカーと共局在した

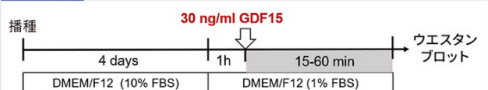
GDF15によるfibronectin発現増大の機序解明

既報

GDF15は高親和性受容体である
GFRAL-RET複合体へ結合し
AKT/PI3Kのリン酸化を促す
(S.Mullican, et al., Nature Medicine, 2017)

リン酸化AKT/PI3Kによって誘導される
GSK3βのリン酸化は
EMT関連因子の発現を調節する
(Liu, Z. C, et al., Biochim. Biophys, 2018)

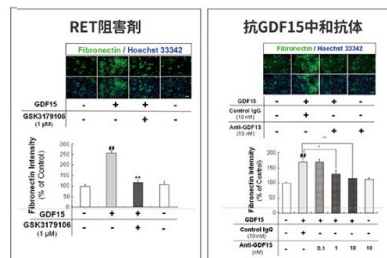
実験方法



【使用細胞】
ARPE-19 (ヒト網膜色素上皮細胞株)

【構成群】
・ Control群 (PBS添加)
・ GDF15添加群 (15, 30, 60 min)

RET阻害剤及び抗GDF15中和抗体の作用検討



GDF15添加後のRETシグナル経路の発現変動について検討した

RET阻害剤及び抗GDF15抗体は
GDF15誘発のfibronectinの発現増大を抑制した



HELIOS

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
Hokkaido University Hospital Institute of Health Science Innovation for Medical Care

<https://helios.huhp.hokudai.ac.jp/>



北海道大学支援シーズ紹介：C71

田原 栄俊（広島大学 副学長（産学連携担当）／大学院医系科学研究科・細胞分子生物学研究室 教授）

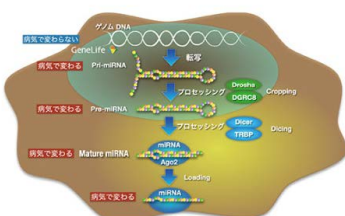
広島大学



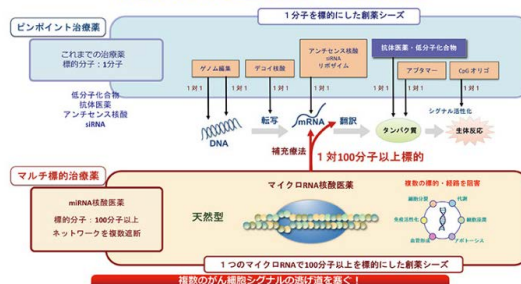
天然型マイクロRNA補充療法による 悪性胸膜中皮腫を対象とした医師主導治験

マイクロRNA、マルチ標的治療薬

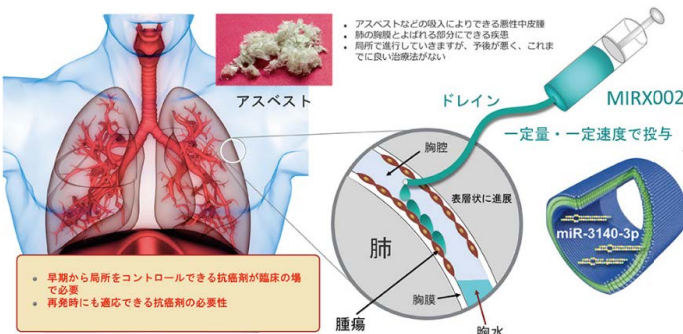
- 核酸の一つであるRNAの一種である
- 非常に小さなRNAで、長さは22塩基程度
- マイクロRNAからタンパク質を作ることはいらない
- メッセンジャーRNAからタンパク質が合成される過程を阻害することができる



マイクロRNA核酸医薬はマルチ標的治療薬として機能し、複数のシグナルを遮断できる有望な治療薬になる



MIRX002の胸腔鏡ドレインを用いた悪性胸膜中皮腫への投与

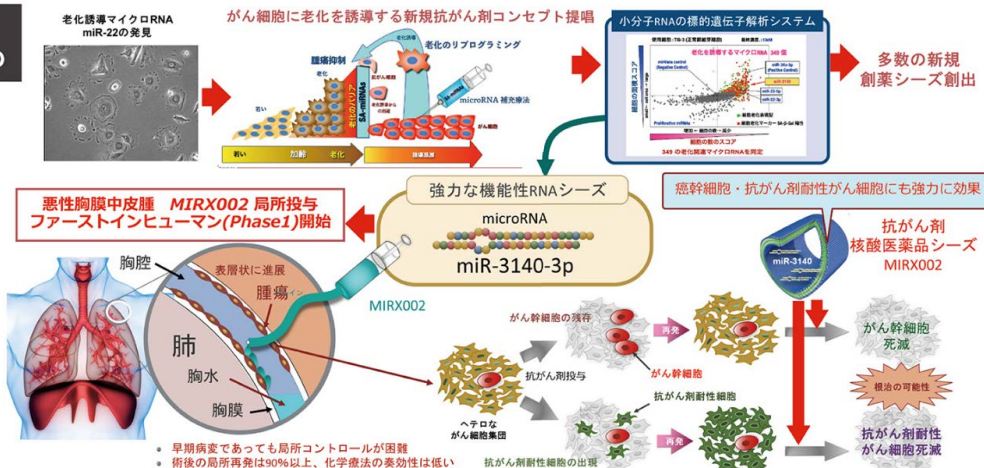


治験薬MIRX002の投与方法と評価事項

- ポイント ● 単回投与での安全性と忍容性の評価 (プロトコル骨子)
- 腫瘍縮小の評価(副次評価)
 - 最小9例、最大18症例に投与予定
 - 胸腔内への局所投与(一定速度、一定容量)

主要評価項目 (忍容性)	治験薬の単回投与における以下の用量制限毒性 (DLT) 定義に基づく安全性および忍容性の評価 (主観察期間28日)
副次評価項目	① 治験薬の単回投与におけるDLT以外の有害事象の発現頻度 ② 腫瘍縮小の評価
症例数	最小9例、最大18症例
投与経路	局所麻酔を施行後、必要に応じてCTガイド下にて、胸腔内へカテーテルを挿入する。胸腔内に投与した治験薬が十分に循環できるように投与する。
投与回数	単回投与 (1回)
投与レベル	レベル 投与量
	低用量 6mg/body
	中用量 18mg/body
	高用量 54mg/body

MIRX002 開発のまとめ



HELIOS

北海道大学 医学・ヘルスサイエンス研究開発機構
Hokkaido University Institute of Health Science Innovation for Medical Care

<https://helios.huhp.hokudai.ac.jp/>

