

創薬ソリューションプロバイダー  
Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社



NASH 治療薬の  
創薬 / 病態研究

## ターゲット検証から病態モデル動物での評価まで NASH 治療薬の創出をサポート！

有効な治療法が確立していない NASH の創薬 / 病態研究においては、病態の発症や進行に対するより深い理解や有望な候補化合物の選定、有用なバイオマーカーの確立など、各課題に対し多角的なアプローチが必要となります。Axcelead では、豊富な病態モデルを用いた薬効薬理評価を中心に、豊富なアッセイ系や解析技術を組み合わせ、最適なソリューションをご提供します。

→ 本資料で紹介しているサービス



### STEP 1 ターゲット同定 / 検証 (KO/Tg マウス等)

- ▶ 患者サンプルや病態モデルサンプルを用いた網羅的遺伝子発現解析により、ターゲット候補を同定します
- ▶ ターゲット候補の市販化合物 / 抗体等を用いて、病態モデル動物での薬効を検証します
- ▶ ターゲット候補分子の KO マウスを作製して脂肪肝や線維化を誘導し、改善 / 増悪効果を検証します

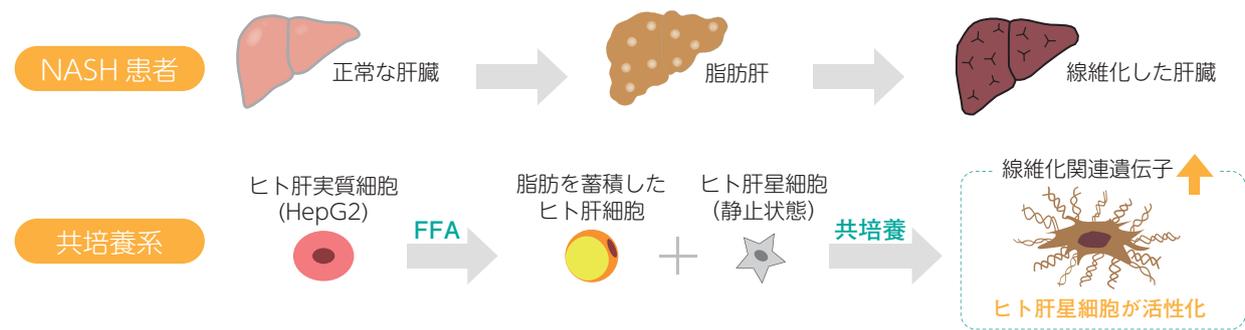
### STEP 2 ハイスループットスクリーニング

- ▶ 業界最大級・高品質な化合物ライブラリーと種々のハイスループットスクリーニング技術を駆使し、広範なターゲットに対し高品質なヒット化合物を提供します

### STEP 3 細胞アッセイ 肝細胞 + 肝星細胞共培養系を用いた抗線維化評価

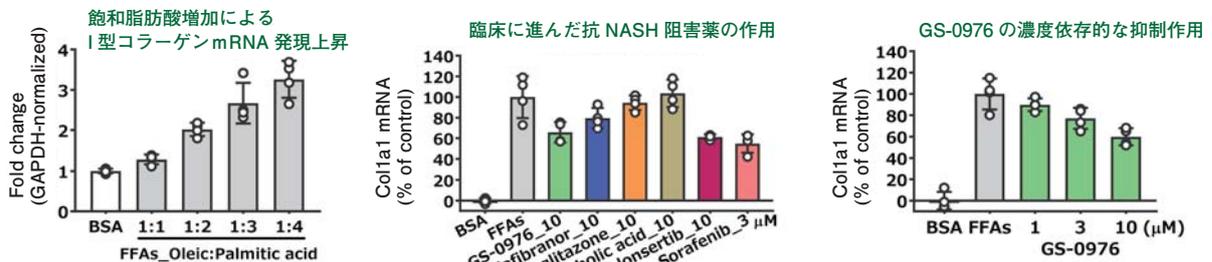
- ▶ ヒト肝細胞 + ヒト肝星細胞の共培養系を保有しており、NASH 患者の病態に近い状態での評価が可能です

研究初期の段階で病態を模倣した細胞評価を実施し、in vivo 評価に進める化合物候補を選定します



第 56 回日本肝臓学会総会にて共培養 in vitro 線維化モデルに関する研究成果を発表  
Axcelead の三角研究員が発表しました。

#### “共培養 in vitro 線維化モデルおよびコリン欠乏高脂肪食負荷 NASH モデルにおける ACC1/2 阻害薬 firsocostat (GS-0976) の抗線維化作用”



STEP 4-1 病態モデルでの評価 (PK/PD アッセイ、薬効評価等)  
豊富な病態モデルを用いた薬効評価

- ▶ 各種 NASH モデルを保有しており、お客様のニーズに合わせて最適な病態モデル・評価系をご提案します
- ▶ 細胞評価や化合物の PK/PD 試験を実施し、病態モデルで精査する化合物の選択も承ります

ターゲットに応じた病態モデルを選択して多角的な評価を行うことで、臨床試験の成功確率向上に貢献します

■ Axcelead 所有の NAFL/NASH モデルと評価系

	NAFL		NASH	
	初期		後期	末期
Axcelead 所有病態モデル	<ul style="list-style-type: none"> <li>四塩化炭素処置マウス</li> <li>コリン欠乏食負荷 LDLR<sup>1</sup> 欠損マウス</li> <li>コリン欠乏高脂肪食負荷正常マウス</li> <li>高脂肪食負荷 MC4R<sup>2</sup> 欠損マウス</li> <li>高脂肪食負荷マウス</li> <li>KKA<sup>y</sup> マウス</li> </ul>			
エンドポイント	<ul style="list-style-type: none"> <li>脂肪肝</li> <li>肝臓の炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>脂肪肝</li> <li>肝臓の炎症</li> <li>肝臓の線維化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝硬変</li> <li>肝細胞がん</li> </ul>	
評価項目	<b>肝傷害</b> ・ 血中 ALT/AST ・ 肝臓病理評価			
	<b>脂肪変性</b> ・ 肝臓中トリグリセリド含量 ・ 肝臓病理評価 ・ 脂質代謝関連因子の mRNA 発現測定			
	<b>炎症</b> ・ 血中炎症マーカー ・ 炎症関連因子の mRNA 発現測定 ・ 肝臓病理評価 (マクロファージの浸潤等)			
	<b>線維化</b> ・ 肝臓中コラーゲン含量 ・ 血中 TIMP-1 ・ 線維化関連因子の mRNA 発現測定 ・ 肝臓病理評価 (線維化面積)			

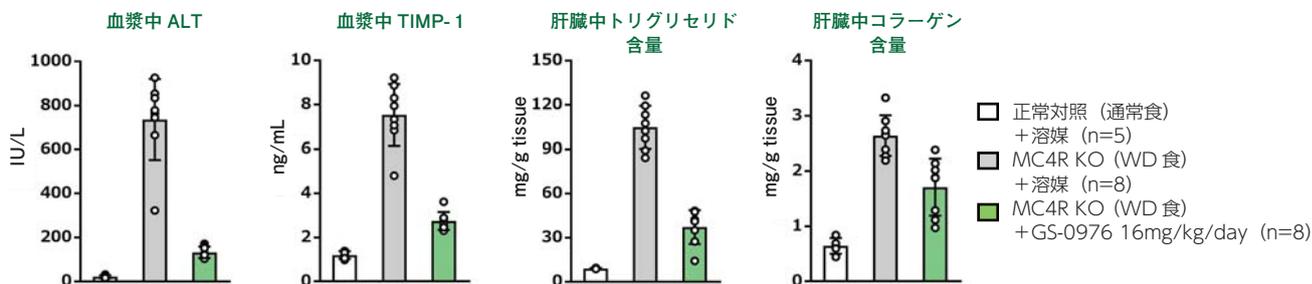
\*1: LDLR (low density lipoprotein receptor)、\*2: MC4R (melanocortin 4 receptor)

■ 高脂肪食負荷 MC4R KO モデルに関する研究成果が『PLOS ONE』誌に掲載されました ■

[Acetyl-CoA carboxylase 1 and 2 inhibition ameliorates steatosis and hepatic fibrosis in a MC4R knockout murine model of nonalcoholic steatohepatitis]

(PLoS One. 2020;15(1):e0228212, DOI: 10.1371/journal.pone.0228212)

高脂肪食負荷 MC4R 欠損 (KO) マウスは NASH 患者と同様にインスリン抵抗性や肥満を呈し、脂肪肝から肝線維化まで一連の病態進展を評価することができます

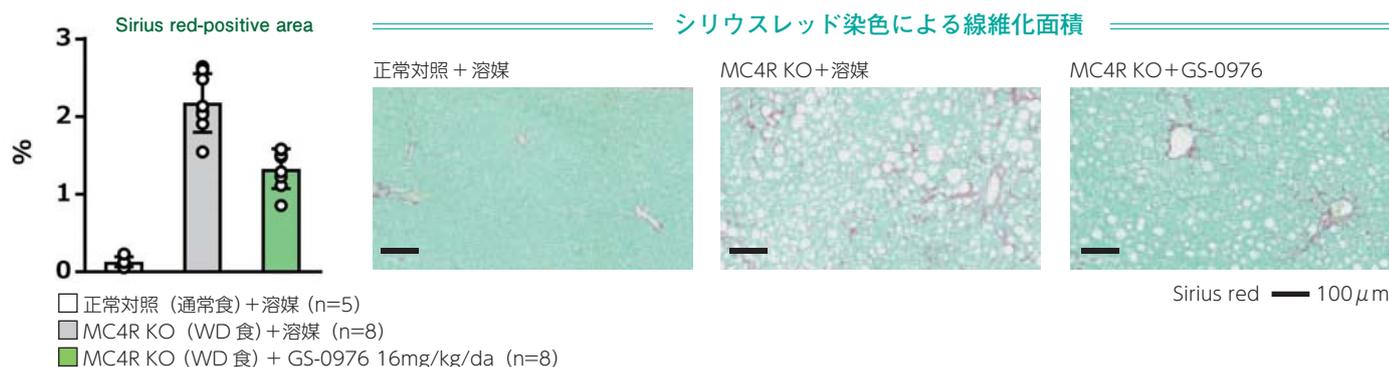


STEP 病態モデルでの評価 (PK/PD アッセイ、薬効評価等)  
**4-2 病理組織学的評価**

- ▶ 経験豊富な病理評価専門の研究者が脂肪化、炎症などのスコアリング (NAS\* 類似評価) までサポートします
- ▶ シリウスレッド染色による線維化面積の定量や免疫組織化学を用いた画像解析も可能です

\*NAS:NAFLD activity score (患者の診断や治療効果の指標として汎用されています)

血中パラメーター測定から病理評価までワンストップで実施することにより  
 薬効評価の判断に必要なデータをいち早くお届けし、スピーディな創薬研究に貢献します



STEP 病態モデルでの評価 (PK/PD アッセイ、薬効評価等)  
**4-3 炎症・免疫系の評価**

- ▶ 5-レーザー搭載のフローサイトメーター (FACS) を用いて、微量血液やリンパ組織を中心とする各種組織中の希少な免疫細胞の詳細な分画、定量 = Immunophenotyping が可能です
- ▶ マルチプレックス解析システムを用いて、サイトカインをはじめとする各種バイオマーカーの産生を網羅的に評価することができます

豊富な技術 / 知識を駆使して、NASH 病態の進行に重要な炎症・免疫反応への  
 薬効評価や病態解明などを強力にサポートします

5-レーザー FACS (BD LSRFortessa™)



主な解析項目

- ✓ 血液 / 組織中の細胞サブセットの同定とキャラクター化
- ✓ タンパク質発現解析
- ✓ タンパク質のリン酸化などタンパク質翻訳後修飾の解析
- ✓ ncRNA、miRNA、mRNA 転写物を含む RNA の定量
- ✓ 細胞の生死状態 (プログラム細胞死など) の解析
- ✓ 細胞周期 (G0/G1 期と S 期、G2 期の細胞の比較など) の解析
- ✓ TdTomato, Kusabira-Orange や m-cherry などの蛍光タンパク質発現細胞の解析

これまで多数の低分子化合物や siRNA の評価を実施してきた経験・ノウハウをもとに、  
 お客様のご要望に合わせて最適な病態モデル・評価系をご提案します。

NASH 治療薬の創薬は Axcelead にご用命ください！

【対応可能なモダリティ】 低分子、ペプチド、核酸医薬、抗体、細胞など