第56回日本肝臓学会総会
2020年5月21日（木）セッション4「NASH基礎1」⇒ 誌上発表

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

Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社
統合トランスレーショナル研究　統合生物
三角 裕子

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

日本肝臓学会
COI 開示

発表者名：三角 裕子

演題発表に関連し、開示すべき
COI 関係にある企業などはありません。

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

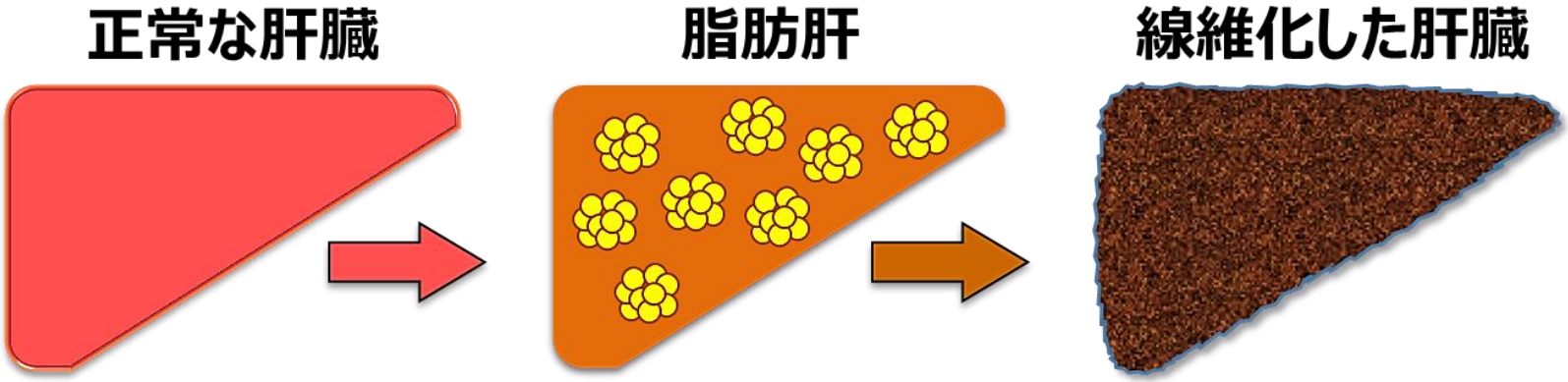
アジェンダ

- 共培養を利用した *in vitro* 線維化モデル
- コリン欠乏高脂肪食負荷マウスNASHモデル

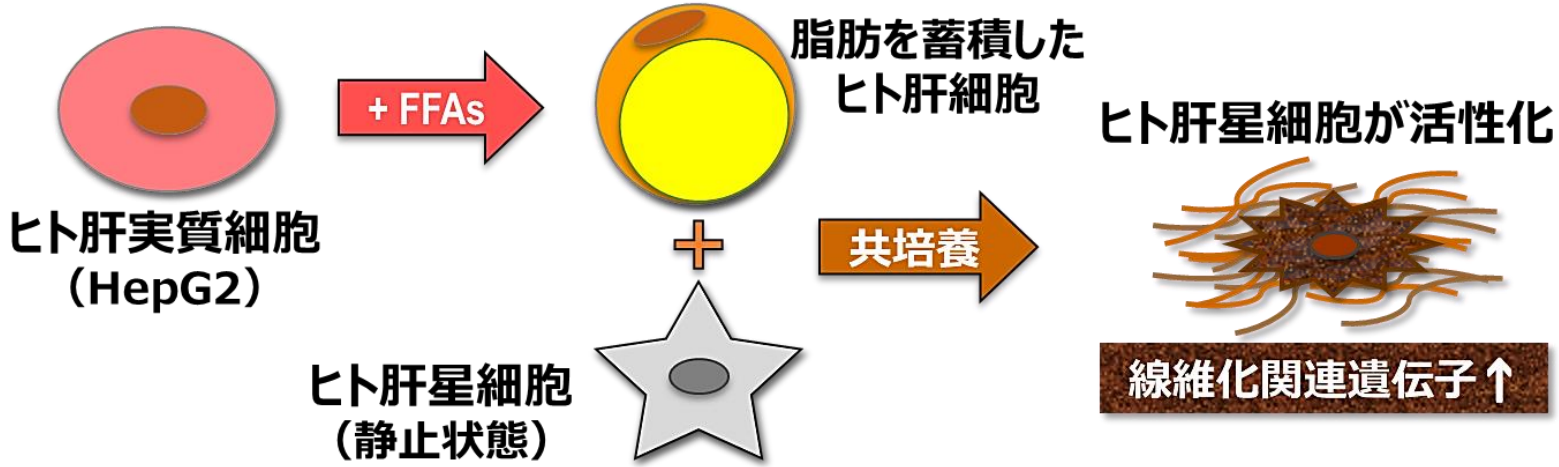
無断転載禁止

肝線維化進展のメカニズム

患者の肝線維化移行



病態を模倣した共培養 *in vitro* モデル

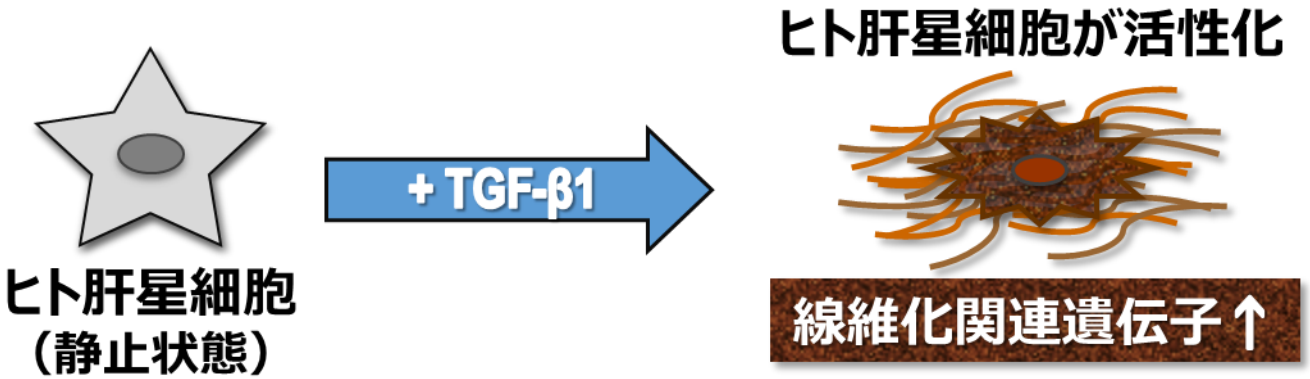


無断転載禁止

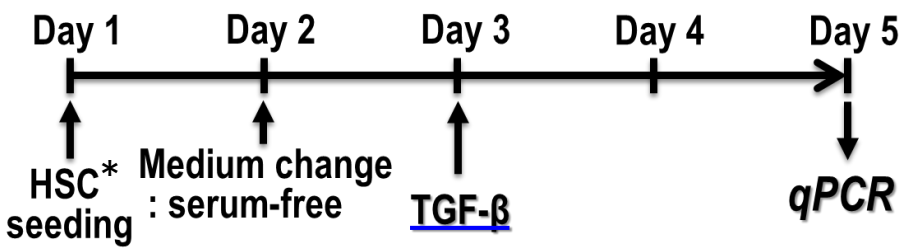
AXCELEAD
Drug Discovery Partners

ヒト肝星細胞 (HSC) 単独 *in vitro* 線維化モデル

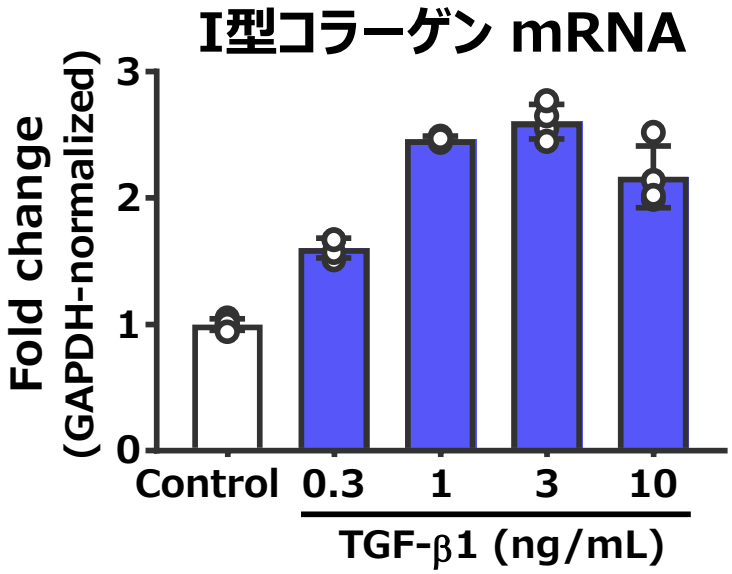
ヒト肝星細胞単独培養モデル



Protocol



*: Hepatic stellate cells



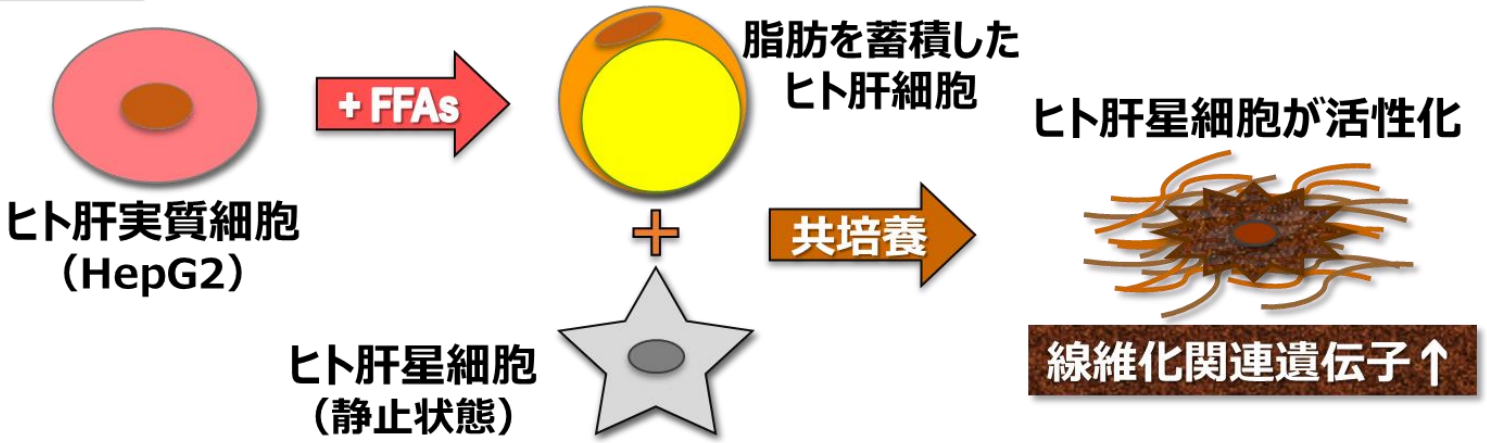
means ± SD, n=4

無断転載禁止

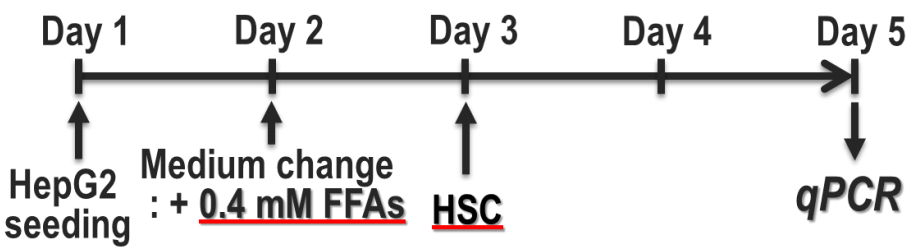
AXCELEAD Drug Discovery Partners

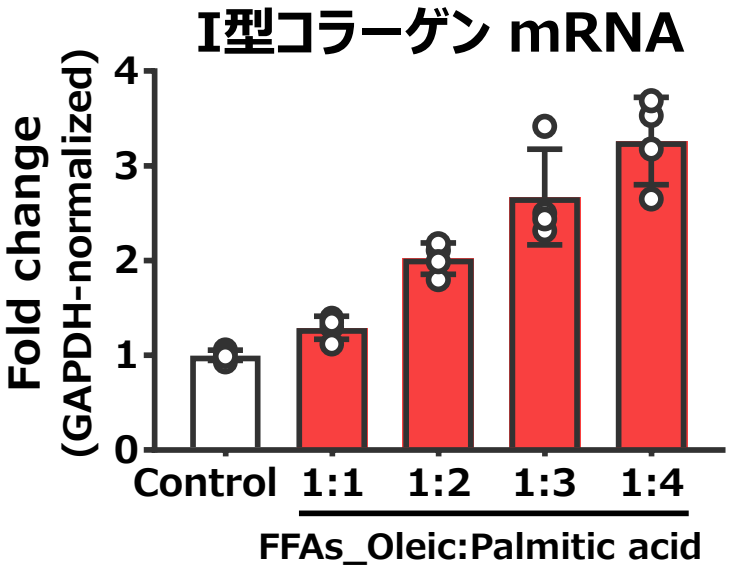
共培養 *in vitro* 線維化モデル

共培養モデル



Protocol





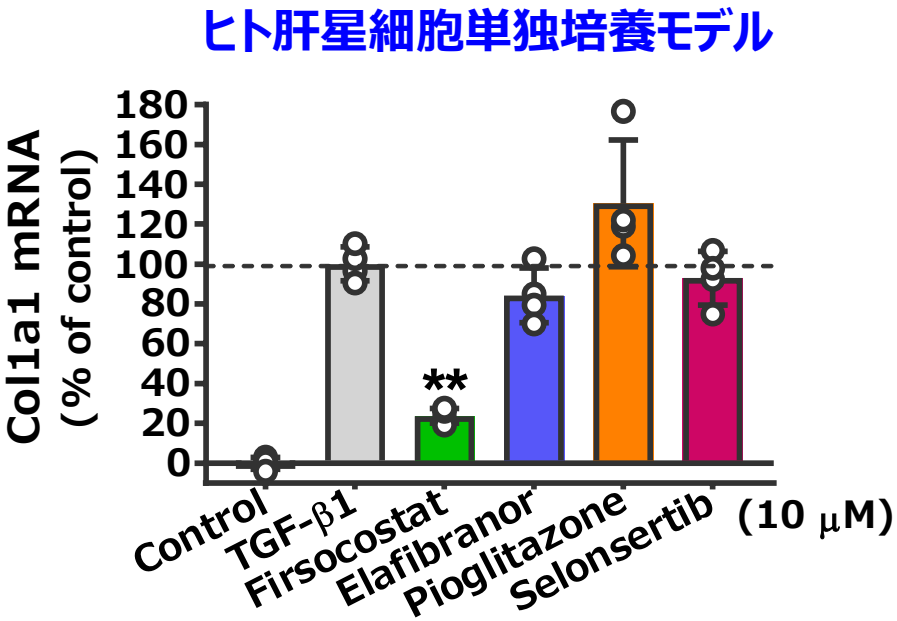
means ± SD, n=4

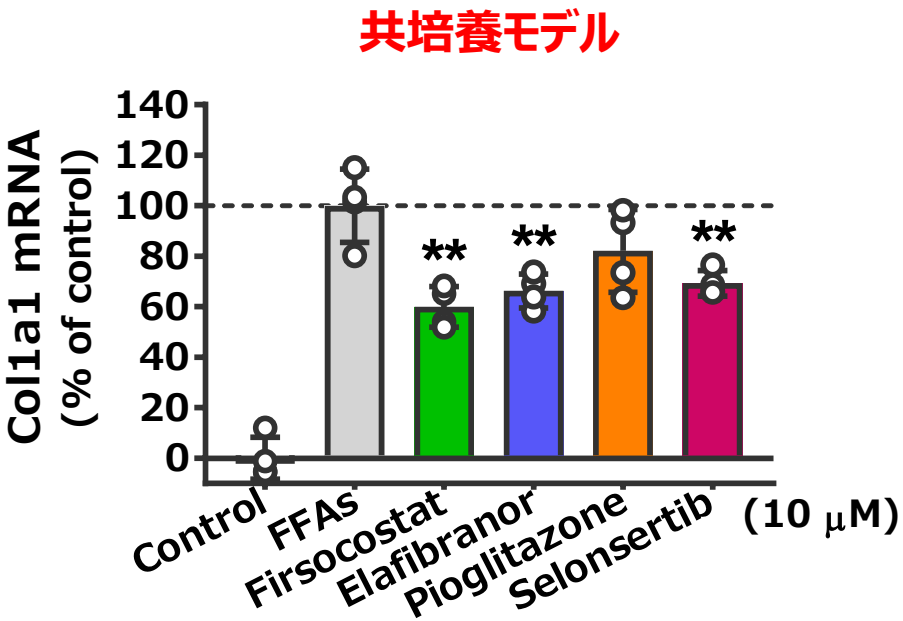
無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

In vitro 線維化モデルを利用した薬物評価

薬物	作用機序
Firsocostat	ACC1/2 阻害剤
Elafibranor	PPARα/δ アゴニスト
Pioglitazone	PPARγ アゴニスト
Selonsertib	ASK1 阻害剤



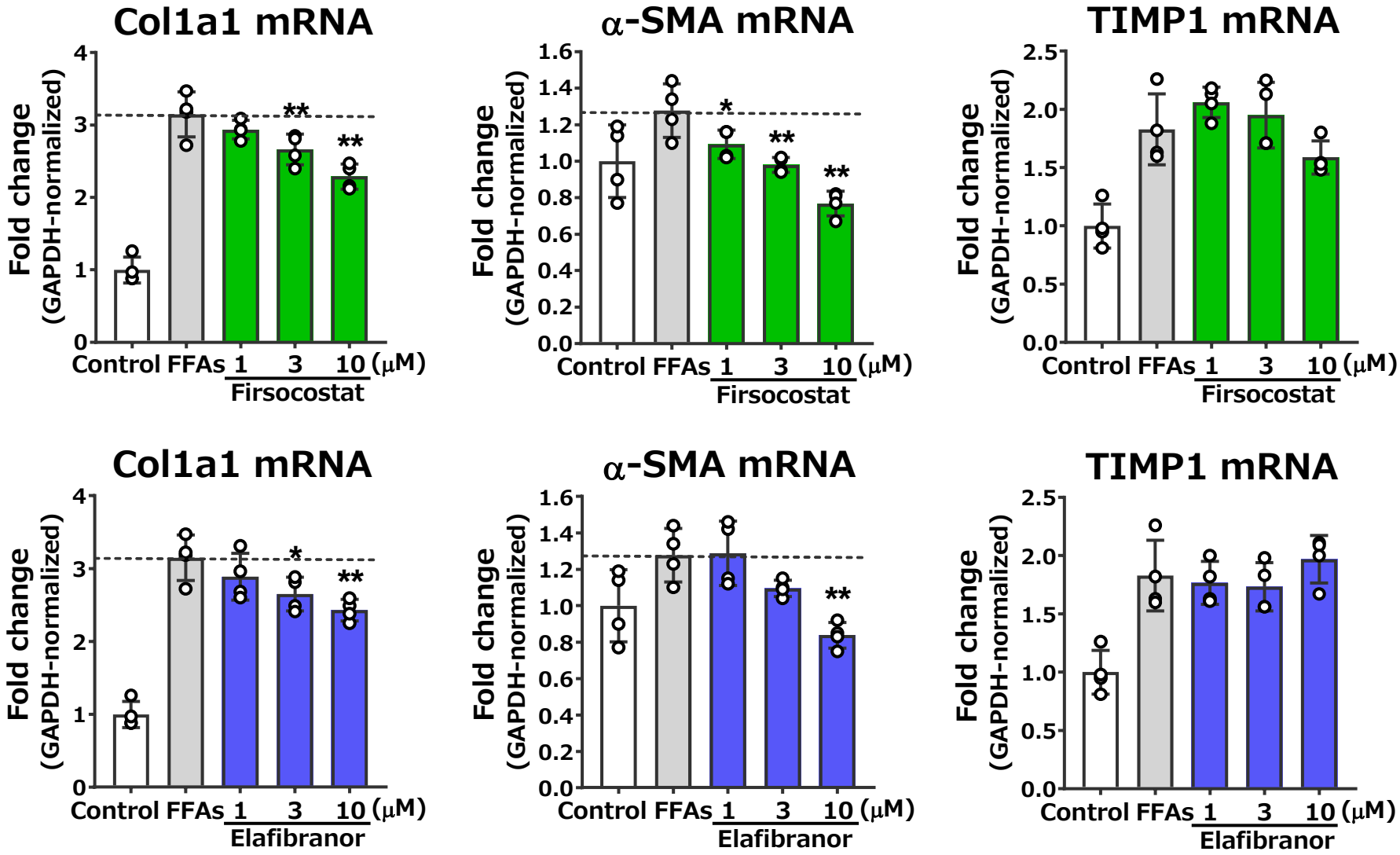


Means ± SD, n=4
**: p< 0.01 vs. FFAs by Student t-test

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

共培養モデルにおけるFirsocostat と Elafibranor の抗線維化作用



Means ± SD, n=4

*: p< 0.025, **: p< 0.005 vs. FFAs by Williams-test

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

アジェンダ

- 共培養を利用した *in vitro* 線維化モデル
- **コリン欠乏高脂肪食負荷マウスNASHモデル**

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

CDAHFD 負荷モデルを利用した薬物評価

■ Animal： CDAHFD*負荷C57BL/6Jマウス

* Choline-deficient, L-amino acid-defined, high-fat diet consisting of 60 kcal% fat and 0.1% methionine (Research diet #A06071302)

■ Protocol

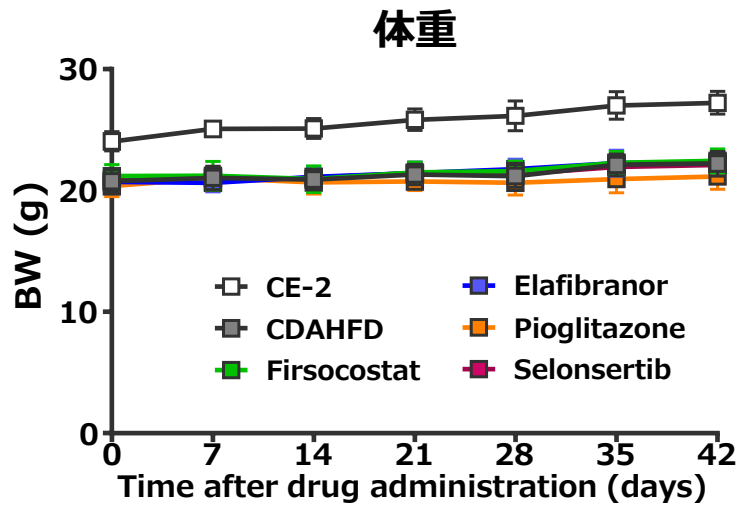
■ Groups

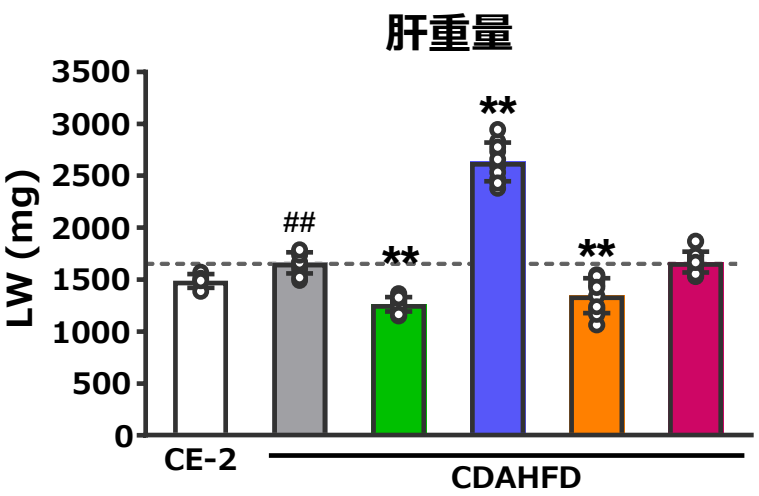
グループ	食餌	薬物処置		n
		薬物	作用機序	
1	CE2	Vehicle	-	5
2	CDAHFD	Vehicle	-	10
3		Firsocostat	ACC1/2 阻害剤	10
4		Elafibrator	PPARα/δ アゴニスト	10
5		Pioglitazone	PPARγ アゴニスト	10
6		Selonsertib	ASK1 阻害剤	10

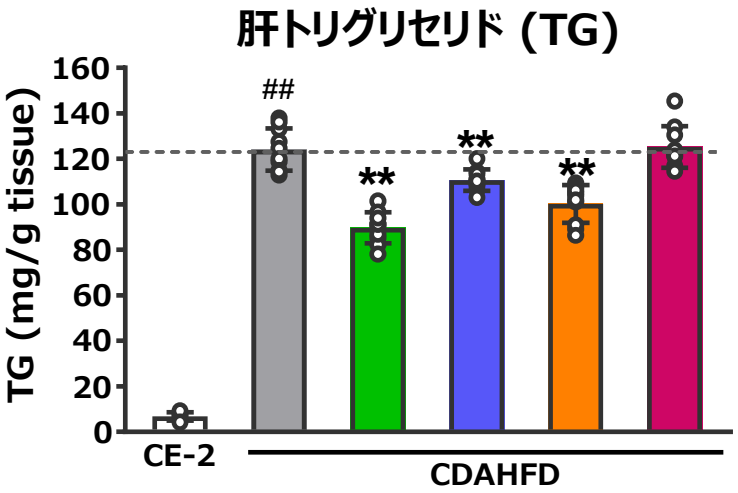
無断転載禁止

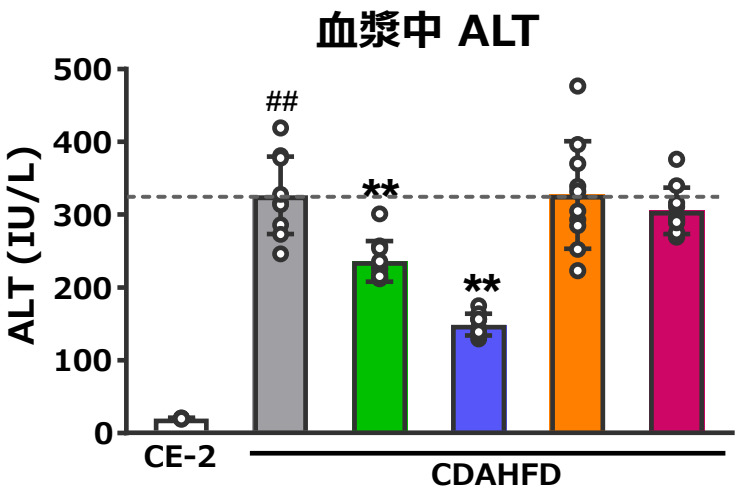
AXCELEAD Drug Discovery Partners

体重、肝重量、肝TG、血漿中ALTに対する薬物の作用









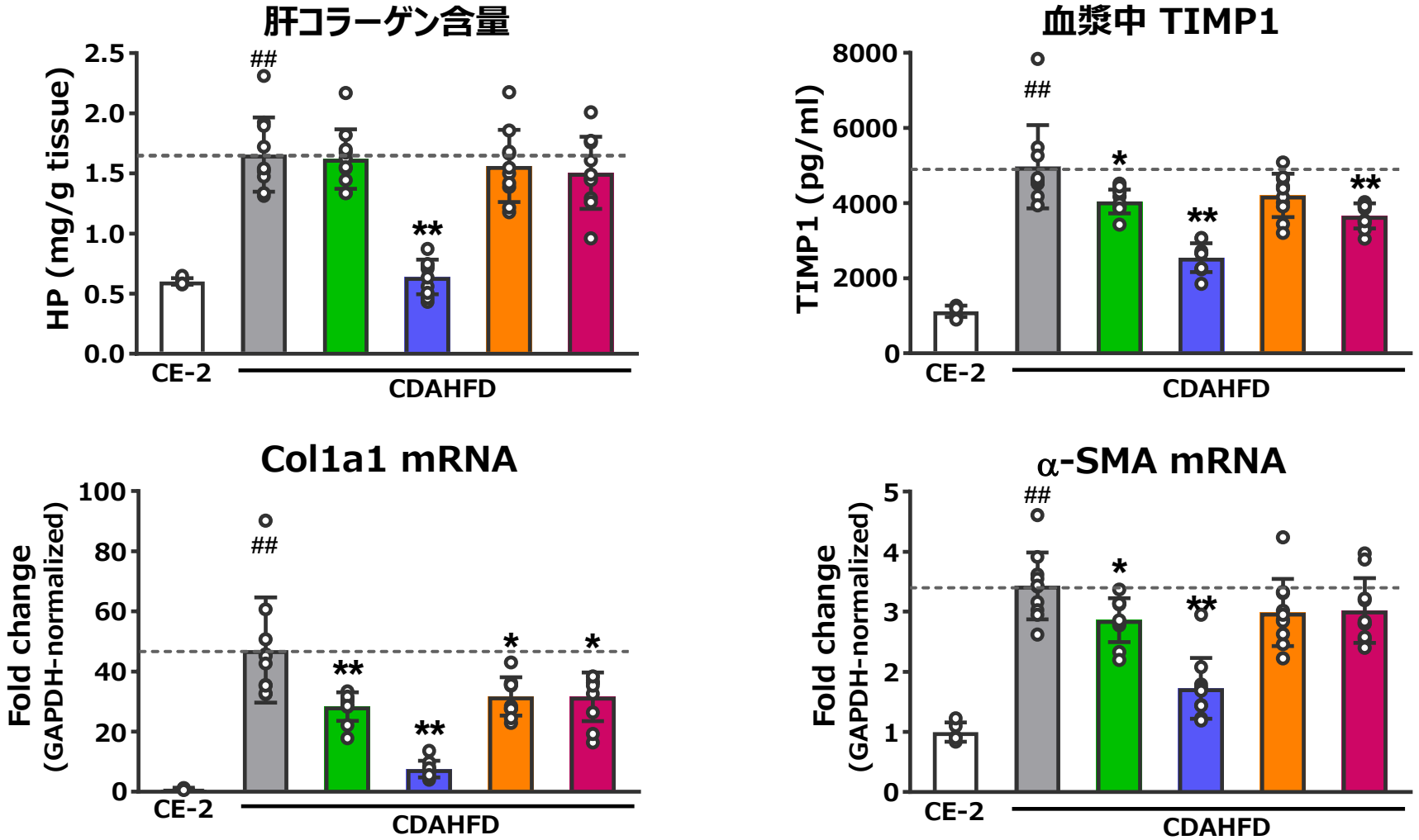
□ CE-2
■ CDAHFD
■ Firsocostat
■ Elafibranor
■ Pioglitazone
■ Selonsertib

Means ± SD, veh_CE-2: n=5; Other groups: n=10
##: p< 0.01 vs. veh_CE-2 by Student t-test or Aspin-Welch t-test
**: p< 0.01 vs. veh_CDAHFD by Student's t-test or Aspin-Welch t-test

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

肝線維化関連マーカーに対する薬物の作用



- CE-2
- CDAHFD
- Firsocostat
- Elafibranor
- Pioglitazone
- Selonsertib

Means ± SD, veh_CE-2: n=5; Other groups: n=10
##: p< 0.01 vs. veh_CE-2 by Student t-test or Aspin-Welch t-test
*: p< 0.05, **: p< 0.01 vs. veh_CDAHFD by Student's t-test or Aspin-Welch t-test

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

まとめ

共培養 *in vitro* 線維化モデル

- 肝星細胞の線維化は脂肪肝様HepG2 作製時の遊離脂肪酸のパルミチン酸含有比に依存して増加した。
- 本モデルにおいてFirsocostat、Elafibranor およびSelonsertib は線維化マーカーであるI型コラーゲン遺伝子発現の有意な抑制を示した。

（肝星細胞単独評価モデルではFirsocostat のみが有意に抑制）

CDAHFD負荷 NASHモデル

- 脂肪肝、肝傷害、肝線維化を有意に誘導した。
- 本モデルにおいてFirsocostat、Elafibranor、Pioglitazone は有意に脂肪肝を改善した。
- 有意な抗線維化作用抑制を示したのはElafibranor のみであった。

評価モデルのブリッジングと今後の候補薬物選択への期待

- *In vivo* NASHモデルで抗線維化作用を示したElafibranor は肝星細胞単独培養モデルでは抗線維化作用を示さなかったが、共培養モデルでは抗線維化作用を示した。
- 新規 NASH治療薬候補のスクリーニングは以下のプロセスが期待される。

共培養 *in vitro* モデル → CDAHFD 負荷モデル

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners