

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



心不全治療薬の創薬 /  
心循環系に対する毒性・薬効解析

## 低分子化合物、再生医療製品、核酸医薬品等の 様々なモダリティの心不全治療薬の創出をトータルにサポート！

根治には未だ心臓移植しかない心不全の治療薬には、様々なモダリティのアプローチが考えられます。Axcelead では、豊富な病態モデルを用いた薬効薬理評価試験に加えて、免疫抑制大動物心不全モデルを用いた細胞治療薬の評価、核酸医薬品の PK/PD 解析等モダリティに合わせた評価系を駆使して、お客様の創薬をサポートします。



### STEP 1 ターゲット同定 / 検証 (KO/Tg マウス等)

- ▶ 患者サンプルや疾患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心臓特異的欠損 (KO) マウスを作製して心肥大や心不全を誘導し、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

- ▶ ヒト iPS 由来心筋細胞を用いた心肥大評価等の各種アッセイにより in vivo 評価に進める化合物候補を選定します

### STEP 4 病態モデルでの評価

- ▶ 各種心不全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
- ▶ 核酸医薬品含む化合物の 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
- ▶ 免疫抑制大動物心不全モデルを用いた細胞治療薬等の再生医療製品の評価も承ります

#### ■心不全モデル

##### 心肥大モデル

- ・大動脈狭搾 (TAC) マウス
- ・イソプロテレノール負荷マウス

##### HFrEF (収縮低下心不全) モデル

- ・冠動脈永久結紮 (MI) マウス・ラット
- ・虚血 / 再灌流 (I/R) ラット・サル・ブタ

##### HFpEF (収縮保持心不全) モデル

- ・Dahl ラット
- ・DOCA-salt 負荷 KKA<sup>y</sup>マウス

#### ■評価系

- ・心機能測定 (心エコー、心カテーテル) ・病理評価 (心筋肥大、線維化、炎症、etc.)
- ・各種血漿中パラメーター測定 ・臓器中 mRNA や蛋白発現解析 ・心臓・肺重量測定、etc.

#### ★ここがポイント

- ≫ NOG マウスや Nude ラットに TAC オペ、MI オペ、I/R オペを実施
- ≫ サルやブタに免疫抑制剤投与や免疫系臓器 (胸腺や脾臓) 摘出を実施して免疫抑制状態を誘導
- ≫ 臨床で汎用されている心エコー装置を用いて臨床と同じ評価項目に対する薬効評価@大動物
- ≫ ヒト細胞の生着を組織学的に検出

➔ **心不全に対する細胞治療薬の薬効評価は Axcelead へ**

# 心循環系に対する毒性・薬効の MOA 解析により 毒性回避戦略の立案や薬剤に付加価値を追加します！

心循環系への毒性作用は突然死や心血管イベント発症増加リスクを招くことから、非臨床における薬剤開発の中止要因となってきました。一方で、化合物の循環系に対する想定外の薬効は薬剤の付加価値となる可能性があります。Axcelead では、循環に関連する心臓、血管、腎臓、中枢系に対する様々な評価系で評価を行い、薬理的あるいは分子生物学的アプローチを駆使して毒性や薬効の MOA 探索を行います。



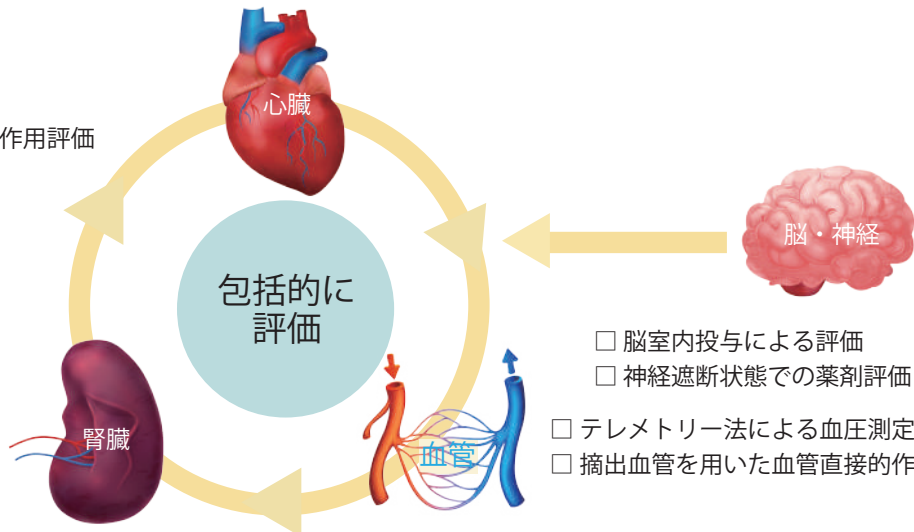
- ・思いがけず血圧が上昇する！ or 血圧が低下する！
- ・心臓の内腔が拡大するメカニズムは？
- ・循環血漿流量が増加するメカニズムは？
- ・なぜか心臓の拡張能が増加する！ etc.



## 包括的に評価→作用臓器・組織の特定

- 心エコー法による心機能測定
- カテーテル法による心機能測定
- 覚醒下心拍数測定
- ラット摘出心を用いた心臓直接的作用評価

- GFR（糸球体濾過量）評価
- 循環血漿流量測定
- 尿量・尿中 / 血中指標測定



## On target/Off target 作用の判別

- ▶ ターゲット分子の遺伝子改変マウス・ラット / ターゲット分子ウイルスベクター処置マウスを作製・解析
- ▶ ターゲット分子に選択的な阻害薬や活性化薬の利用
- ▶ In vitro でのターゲット分子阻害 / 活性化作用を示す濃度と薬物動態からの推測

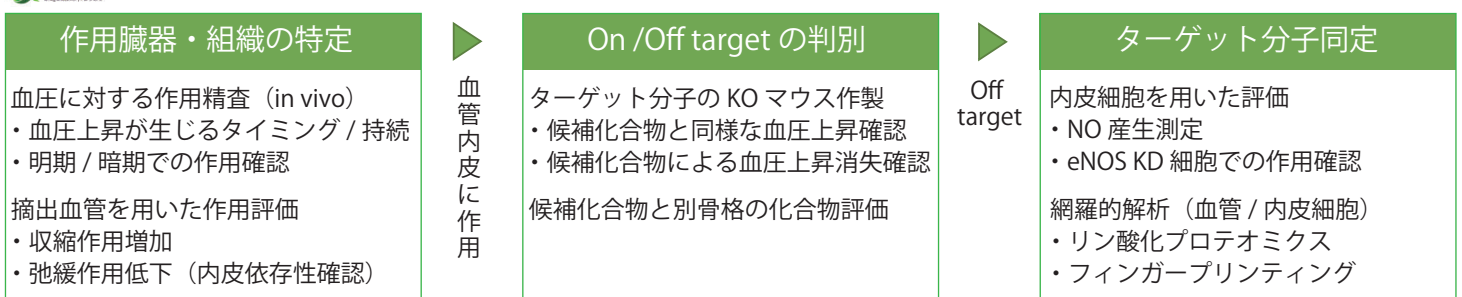
## Off target のターゲット分子同定

- ▶ 薬理的アプローチ：細胞系で変化するシグナルや蛋白を探索、既存の受容体拮抗薬等の利用、血中ホルモンや神経伝達物質の測定, etc.
- ▶ 標的分子探索によるアプローチ：トランスクリプトーム解析（フィンガープリンティング）、プロテオーム解析, etc.

### 解析例



“候補化合物”によりなぜか血圧が上昇



お客様のプロジェクトに沿って最適な解析アプローチを提案します

# 心エコーのエキスパートが豊富な経験と確かな技術を駆使して 非臨床から臨床への橋渡しをします！

心エコーは心機能（収縮能/拡張能）や心形態（内径、壁厚）を経時的、非侵襲的に評価することが可能な装置で臨床の現場で汎用されています。一方で、撮像には高い技術が必要であり、複数の評価項目を総合的に判断するには深い知識と経験が必須です。Axcelead では、経験豊富な研究者が心エコー評価を行い、化合物の毒性・薬効の非臨床と臨床との橋渡しを行います。

豊富な実績

FY17～20の実績（延匹数）

マウス：約 1800 匹、ラット：約 350 匹、サル：約 110 頭、ブタ：約 120 頭

複数の評価項目

収縮能に加えて拡張能やストレインも測定可能

複合的に結果を解釈し心機能と心形態変化を解説

高い価値を提供

臨床診療ガイドラインと同一の評価項目を測定可能

臨床外挿性のあるデータをお客様に提供しプロジェクトの Go/NoGo 判断に貢献



Vevo2100 (FUJIFILM)  
高解像度な小動物専用装置



Aplio i900 (Canon)  
臨床で使用されている3Dエコーで大動物に使用

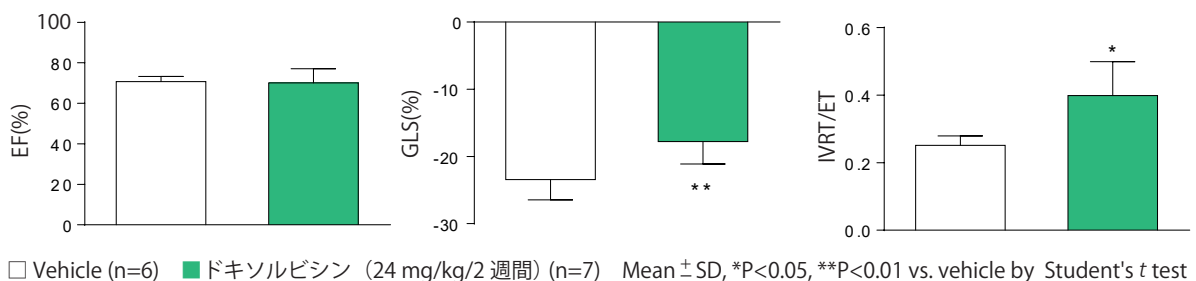
B-mode	M-mode	パルスドプラ	組織ドプラ
左室容積 (LV volume) 左室駆出率 (LVEF) 心拍出量 (CO) 一回拍出量 (SV) ストレイン (GLS, GCS, GRS)	左室内径 (LVID) 左室前壁厚 (LVAW) 左室後壁厚 (LVPW) 左室内径短縮率 (FS) 左室駆出率 (LVEF)	左室急速流入血流速度 (E波) 心房収縮期流入血流速度 (A波) 等容拡張時間 (IVRT) 等容収縮時間 (IVCT) Tei index	拡張早期最大速度 (e') 左室拡張能 (E/e')

ピンク：収縮能、青：拡張能、紫：心機能総合評価、オレンジ：心形態

## 第48回日本毒性学会学術年会にて 抗がん剤の心機能に対する影響に関する研究成果を発表

Axceleadの北浦研究員が“心エコーを用いたマウスにおける抗がん剤ドキソルビシンの心毒性評価”を発表

マウスにドキソルビシン（24 mg/kg/2週間）を2週間投与後に心エコー測定を実施。  
収縮能低下はEFよりもGLSの方が感度が高い（ドキソルビシン投与患者と同様）。拡張能 (IVRT/ET) も低下。



これまで心循環系に作用する多様な医薬品候補の評価を実践してきた経験・ノウハウをもとに、お客様の創薬をトータルにサポートし、想定外の毒性・薬効に関するお悩みを解決します。  
心循環系に関することなら Axcelead にご用命ください！