

共同研究開発事業報告書**1 事業名称**

フェリチノファジーを標的とした心不全治療薬の開発

2 実施期間

令和 5 年 7 月 5 日 から 令和 6 年 3 月 31 日

3 実施場所

リードファーマ株式会社

4 連携した大学、研究機関等の名称（産学連携の場合）又は団体の構成員の名称（企業間連携の場合）

国立循環器病研究センター

5 事業の経過及び内容

共同開発者である大宮らは、心臓圧負荷刺激が、1) フェリチンの構成タンパク質 FTH1 の発現量低下、2) フェリチノファジーの誘導、3) 心臓内遊離鉄の増加、4) それに伴う脂質酸化および非アポトーシス性心筋細胞死の増加をもたらし、心不全の発症及び進展を促進する可能性を示してきた。この中で、NCOA4 は、フェリチンに特異的に結合し、フェリチンをオートファゴソームへと誘導する受容体と考えられている。心筋選択的な NCOA4 の阻害により、心筋細胞における局所の鉄過剰状態を抑制し、心不全発症時の心筋細胞保護作用を主作用とする治療薬の開発が期待されるが、低分子では組織特異的な NCOA4 の抑制が難しかった。本課題では、フェリチノファジーを抑制する核酸医薬を開発し、心筋細胞特異的 NCOA4 阻害剤の開発を推進してきた。

6 事業の成果

NCOA4 (Nuclear receptor coactivator 4) 遺伝子に対する核酸阻害剤を in house にて約 300 種の合成し、独自に構築した RNA-FISH 法及び qPCR 法に基づくハイスループット活性スクリーニングならびに独自の CEM²Tox システムを用いた毒性評価を実施した。これらの *in vitro* スクリーニングを経て優れた有効性と安全性を示した化合物を選別し、さらに構造最適化 (BROTHERS 化検討含む) の検討、ならびに臓器特異的デリバリー技術の検討を進めた。これらの検討の結果、開発候補となる有望な化合物の絞り込みを行った。

7 今後の展望

上記で取得した複数の候補化合物について、心不全モデル動物を用いた有効性、安全性、動態試験を通じて動物 POC の取得を進める。心組織での頑健な遺伝子抑制と高い安全性を確認し次第、次なる開発フェーズへと展開する。

8 今後、産学連携や企業間連携により事業を実施する事業者への助言等

従来の核酸医薬品は安全性の課題があり、とりわけ、心不全では薬剤が組織障害を助長する懸念がある。BROTHERS 技術は、より標的選択的で安全な心不全治療薬を提供しうる。