

超低出生体重児の慢性肺疾患に対するTGFβⅠ阻害療法の臨床応用におけた研究

24-A-19

国立成育医療研究センター 新生児科
医師：畑山 一貴



ビジョン

- 新生児慢性肺疾患（CLD）に対し、TGFβⅠ阻害を通じて肺の線維化と炎症を抑制・改善する新規治療法の開発を目指す。
- 超低出生体重児（ELBWI）に多く発症するCLDにおいて、現行の薬物治療ではステロイドの全身投与や吸入が行われているが、全身投与には腸管穿孔や成長障害などの副作用があり、吸入療法の有効性も限られている。本シーズは、病態に深く関与するTransforming growth factor betaⅠ（TGFβⅠ）シグナルを選択的に抑制することで、CLDを抑制・改善する新たな分子標的治療の可能性を示す。

市場性

- 既存のCLD治療（ステロイド、カフェインなど）に代わる安全性の高い分子標的治療として、医療現場に新たな選択肢を提供するインパクトがある。
- 世界中で年間約1,500万の早産児が生まれており、そのうち10～15%がCLDを発症することが報告されている。国内でのCLDの患者数は年間約10,000人であり、年間約100億円の市場が期待される。
- TGFβⅠ阻害療法は非ステロイド系の新規治療法として市場において差別化され、優位性の高いポジションを築ける可能性がある。

新規性・優位性

本シーズは、TGFβⅠの下流にあるSmad経路を標的とし、線維化や上皮間葉転換（EMT）を抑制する新しい作用機序を持つ。さらに、全身投与ではなく気管内局所投与により、薬効を肺に集中させ、副作用を最小限に抑える設計である。新生児への局所分子標的治療という点で、先行事例がなく、高い独自性がある。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業、医療/検査（機関）
バイオテック/創薬支援, CMO/CDMO/CRO
ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

非臨床安全性試験の実施、特許の共同出願、治験薬製造、臨床試験の実施

研究概要

Key Words: #CLD, #新生児, #抗TGFβⅠ阻害薬, #低分子化合物

➤ 背景

新生児医療の進歩に伴い多くの超低出生体重児(Extremely low body weight infants: ELBWI)が生存可能となったが、新生児慢性肺疾患（Chronic lung disease: CLD）という慢性的な肺の機能不全が問題となっている。しかし予後を改善させる安全かつ有効な治療薬は見つかっていない。

➤ CLDとTransforming growth factor βⅠ

TGFβⅠはCLDの病態で最も重要なサイトカインの一つで、細胞分化と肺の初期発達に重要な調整因子であり、そのレベルはCLDで上昇する。TGFβⅠの過剰発現により、未熟肺では肺胞形成が抑制され、肺胞形成が進んだ肺では肺線維化を引き起こす。よってTGFβⅠによる分化促進が問題となっている。また、動物実験レベルではTGFβⅠ阻害によりCLDを改善した報告がなされている。

➤ 関連文献

- Köksal N et al., Eur Cytokine Netw. 2012 Jun;23(2):29-35.
- Nakanishi et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 293: L151-L161, 2007.
- Huang LT et al., J Cell Physiol. 2022 Feb;237(2):1509-1520.

➤ 方法と目標

- CLD動物モデル、細胞モデルにおいて、TGFβⅠ阻害によるIL1b-TGFβⅠ-Smad 経路の阻害を調べ、阻害により線維化の指標が改善するかを調べる。
- TGFβⅠ阻害薬を新生児に臨床応用するにあたり、安全のため全身投与ではなく気管内への局所投与を考えており、動物モデルにおいてはTGFβⅠ阻害薬の鼻腔内もしくは気管内への局所投与を行う。
- 最終的にCLDの抗線維化薬としてTGFβⅠ阻害薬の臨床応用を目指す。

