

2019年4月12日  
国立大学法人千葉大学  
株式会社デ・ウエスタン・セラピテクス研究所

各 位

## 「H-1337」の肺高血圧症に関する共同研究成果の発表のお知らせ

国立大学法人千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学（千葉県千葉市、教授：巽浩一郎、（以下、「千葉大学」））と株式会社デ・ウエスタン・セラピテクス研究所（愛知県名古屋市、代表取締役社長：日高 有一、以下、「DWTI」）は、肺高血圧症に関する共同研究を進めておりますが、その研究成果について、2019年4月12日～14日に開催されております第59回日本呼吸器学会学術講演会において発表しましたので、お知らせいたします。

主な発表内容は次のとおりです。

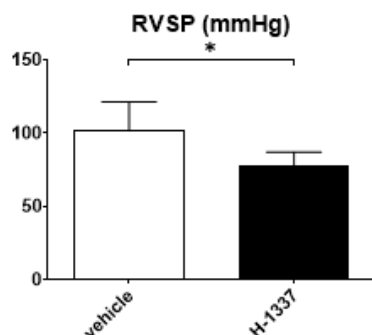
### 肺高血圧症ラットモデルに対する新規化合物（H-1337）の治療効果

#### 【概要】

「H-1337」は肺動脈性肺高血圧症ラットモデル（以下、「Su/Hx ラットモデル」）の“①肺血行動態を改善”させ、“②肺動脈における細胞増殖を抑制する”可能性がある。

#### 【結果】

< H-1337 投与による血管拡張作用 > 【概要の①に該当】

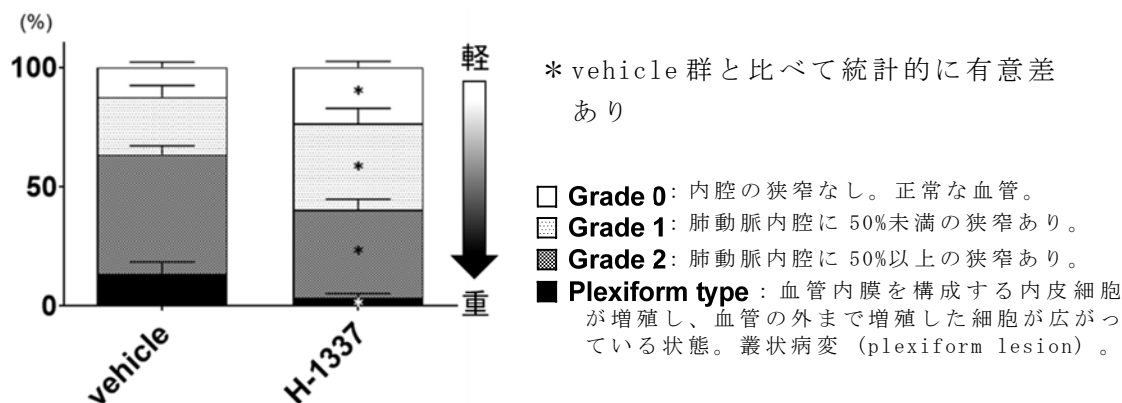


\* vehicle 群と比べて統計的に有意差あり

右室収縮期圧（RVSP）：  
心臓の右心室が収縮するときの血圧。肺動脈収縮期圧とほぼ等しいので肺高血圧症の評価指標となる。正常ラットでは 30mmHg 程度だが Su/Hx ラットでは 100mmHg 付近まで上昇する。

Su/Hx ラットモデルに H-1337 を経口投与した結果、右室収縮期圧（RVSP）が未治療群（vehicle）に比べて低く抑えられた。（H-1337 の投与により血管拡張し、肺高血圧症ラットモデルにおいて肺血圧を下降させることを示唆した。）

< H-1337 投与による細胞増殖抑制作用 > 【概要の②に該当】



Su/Hx ラットモデルに H-1337 を経口投与した結果、肺の病変（肺動脈の中膜肥厚、内膜の細胞増殖による血管の狭窄）が未治療群（vehicle）に比べて軽度に抑えられた。（H-1337 の投与により、肺高血圧症ラットモデルにおいて細胞増殖抑制→血管の狭窄を抑制し、病態の改善を示唆した。）

【補足説明】

肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension：以下、「PAH」）は肺動脈の血管攣縮や細胞増殖が生じることで血管内腔が狭窄・閉塞し肺動脈圧が異常に上昇する疾患であるが、未だ不明な点も多い。PAH の動物モデルとして、従来はヒト PAH でみられる内膜病変の再現は不可能であった。一方で近年確立された Su/Hx ラットモデルは、ヒト PAH に類似した内膜病変が再現されるため、現在の PAH 研究におけるスタンダードモデルになりつつある。「H-1337」は Rho、Akt などを中心に阻害するマルチキナーゼ阻害剤であり、従来の血管拡張作用に加え、新たなターゲットとして細胞増殖抑制作用も有する可能性が本共同研究で示唆された。

「H-1337」は、現在、DWTI にて緑内障・高眼圧症を適応症とした点眼薬として開発を進めております。その特徴として、LRRK2<sup>(注1)</sup> を中心とした各種プロテインキナーゼ<sup>(注2)</sup> を阻害するマルチキナーゼ阻害剤<sup>(注3)</sup> であることから、体内にあるプロテインキナーゼに作用する可能性があることが示唆されておりました。2017 年 9 月に、千葉大学と共同研究契約を締結し、肺高血圧症に対する有効性を千葉大学で評価しておりました。

肺高血圧症は、心臓から肺へ向かう血管（肺動脈）の圧力が高くなる病気です。息切れや呼吸困難といった症状だけでなく、心臓に負担がかかることから進行に伴い右心不全になる可能性がある難病です。その中でも中心的な疾患である肺動脈性肺高血圧症の患者数は約 3,000 人（国内）と言われており、年々増加傾向にあります。

その治療は主に選択的肺血管拡張薬によりますが、未だその効果は十分とは言えず、新たな機序を有する治療薬の開発が望まれております。

#### H-1337 について

プロテインキナーゼ阻害剤を中心とする DWTI の化合物ライブラリー<sup>(注4)</sup>のシード化合物を基にして最適化された、緑内障・高眼圧症を適応症とする開発品です。本剤は、LRRK2 を中心とした各種プロテインキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害剤であり、線維柱帯-シュレム管を介して主流出路からの房水流出を促進し眼圧を下降させることが示唆されております。その強力な眼圧下降作用は、長時間持続することが動物試験等で確認されております。

2018 年 9 月に米国第 I 相/前期第 II 相臨床試験が良好な結果で終了してしております。

以 上

#### 用語解説

(注1) LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2)

キナーゼ活性を持つタンパク質であり、キナーゼ活性の上昇を引き起こす変異が優性遺伝パーキンソン病患者において高頻度で検出されているため、パーキンソン病に関わる重要な分子と考えられています。LRRK2 は多くの組織で発現し、眼の線維柱帯細胞においても発現が認められており、細胞骨格の制御に関わることが示唆されています。

(注2) プロテインキナーゼ

ATP(アデノシン三リン酸と言われ、体内で作られる高エネルギー化合物)等、生体においてエネルギーの元となる低分子物質等のリン酸基を、タンパク質分子に転移する(リン酸化)酵素です。一般にリン酸化を触媒する酵素をキナーゼと呼び、特にタンパク質をリン酸化するキナーゼをプロテインキナーゼと言います。

(注3) 阻害剤

生体内の様々な酵素分子に結合して、その酵素の活性を低下若しくは消失させる物質を指します。化学物質が特定の酵素の活性を低下若しくは消失させることにより、病気の治療薬として利用されることがあります。

(注4) 化合物ライブラリー

化合物ライブラリーとは、当社が長年にわたり蓄積してきた新薬候補化合物のタネとなる化合物群です。これらの化合物の一つ一つが特徴的な性質を有しており、基礎研究や新薬候補化合物発見に利用されます。

#### 【本件に関するお問い合わせ】

千葉大学未来医療系事務部 医学部広報担当

TEL : 043-226-2501

株式会社デ・ウエスタン・セラピテクス研究所

TEL : 052-218-8785