



2023年9月22日

各 位

会社名 株式会社ジーエヌアイグループ
代表者名 取締役代表執行役社長兼CEO イン・ルオ
(コード番号: 2160 東証グロース)
問合せ先 執行役最高戦略責任者 北川 智哉
(TEL. 03-6214-3600)

米国肝臓病学会における F351 に関するプレゼンテーション

株式会社ジーエヌアイグループ（以下「当社」、当社の子会社および関連会社を含んで「当社グループ」）は、当社の主要子会社である北京コンチネント薬業有限公司（以下「北京コンチネント」）が中国にて第Ⅲ相臨床試験を行っているF351（ヒドロニドン）に関して、F351の第Ⅲ相臨床試験の治験統括医師であるLungen Lu教授が、2023年11月12日に米国マサチューセッツ州ボストンで開催される米国肝臓病学会の肝臓会議（The Liver Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases : AASLD）のポスターセッションで発表を行いますのでお知らせします。

セッションのポスターの参考訳を本開示の最後に添付いたします（参考訳と原文の間に内容の相違がある場合は、原文の内容が優先しますことをご了承下さい）。会議の詳細については、以下のAASLDウェブサイトをご覧ください。

<https://www.aasld.org/the-liver-meeting>

中国国家薬品监督管理局は2021年にF351を「画期的治療薬」に指定しており、F351は当社グループの将来の医薬品パイプラインの中核を形成しています。当社グループの主要子会社である北京コンチネントは、F351の第Ⅲ相臨床試験を着実に進めており、今年末までに被験者の登録を完了する予定です。

F351（一般名：ヒドロニドン）について

F351は、アिसーリュイの誘導体である新規開発化合物であり、内臓の線維化に重要な役割を果たす、肝星細胞の増殖及びTGF-β伝達経路を阻害します。北京コンチネントは中国本土におけるF351の主要な特許権を保有し、その他の国々に関しては、当社の持分法適用会社であるCatalyst Biosciences, Inc. がその権利を保有しています。

以上

株式会社ジーエヌアイグループについて

株式会社ジーエヌアイグループは、東京証券取引所グロース市場に上場し、創薬、医薬品および生体材料の開発、臨床試験、製造、販売、医療機器の日本導入を支援するコンサルティング等を米国、中国、日本にて展開するグローバルヘルスケア企業です。詳細は以下の当社ホームページをご覧ください。

<https://www.gnipharma.com/>

北京コンチネント薬業有限公司について

北京コンチネントは、臓器線維症市場に焦点を当てた、収益性の高い完全統合型の専門的な医薬品企業です。グローバルな研究開発能力、商業規模の製造施設、中国全土に広がる深い流通網、300人の営業・マーケティングチームを有する北京コンチネントは、基幹薬アイスーリュイを抱え、中国における特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）治療薬の中国におけるリーディング・カンパニーです。また、中国で第Ⅲ相臨床試験中のB型肝炎に起因する肝線維症治療薬F351など、豊富なパイプラインを持つ潜在的資産も有しています。詳細は以下の北京コンチネントのホームページをご覧ください。

<https://www.bjcontinent.com/>

ヒドロニドンは、Smad7を介したTGFβ RIの分解を介して肝星細胞の活性化を阻害することにより肝線維症を改善します

Xianjun Xu^{1,2}, Yuecheng Guo^{1,2}, Xin Luo^{1,2}, Zhenyang Shen^{1,2}, Zhongshang Sun³, Bo Shen^{1,2}, Cui Zhou^{1,2}, Junjun Wang^{1,2}, Jingyi Lu^{1,2}, Qingqing Zhang^{1,2}, Yanping Ye⁴, Ling Zhang⁴, Ying Luo⁴, Ying Qu^{1,2}, Xiaobo Cai^{1,2}, Hui Dong^{1,2}, Lungen Lu^{1,2}

上海江大東医学部上海総合病院消化器内科

上海日陽大学医学部隣臓病研究センター

南京医科大学淮安第一人民病院消化器内科

北京コンチネント薬業有限公司

抄録番号: 39904

プレゼンテーションタイプ: ポスター

目的

肝線維症は、最終的に肝硬変に至る創傷治癒反応です。ヒドロニドン(HDD)は、肝線維症を治療する可能性のある新しいピリジン誘導体であります。本研究では、HDDの抗線維化作用とその潜在的な作用様式を探索しました。

方法

組織学、ウェスタンブロット、免疫蛍光染色、およびRT-qPCRを用いて、3,5-ジエトキシカルボニル-1,4ジヒドロピリジン(DDC)および四塩化炭素(CCl₄)マウス肝線維症モデルに対するHDDの抗線維化作用を検出しました。肝星細胞の活性化に対するHDDの効果をウェスタンブロット、免疫蛍光染色およびRT-qPCRにより検出しました。肝星細胞におけるHDDのトランスクリプトーム配列解析
レンチウイルスおよびプラスミドによる肝星細胞におけるSmad7の介入トランスフォーミング増殖因子β受容体(TGFβ RI)に対するHDDの効果をウェスタンブロットと免疫沈降法により検出しました。肝星細胞におけるSmad7を標的とするアデノ関連ウイルスの構築

結果

DDCおよびCCl₄マウス肝線維症モデルにおいて、HDDは肝障害、コラーゲン蓄積を軽減し、線維化関連遺伝子の発現を減少させ、肝星細胞の活性化を阻害しました。HDDは肝星細胞における線維症遺伝子の発現を減少させました。

HDDは肝星細胞においてSmad7発現を有意にアップレギュレートし、TGFβ-Smadシグナル伝達経路を阻害しました。HDDはSmad7を介してカベオリン-1(Cav-1)媒介TGFβ RI分解を促進しました。

in vivoでSmad7を特異的にノックダウンすると、HDDの抗線維化作用が遮断されました。

結論

HDDは、Smad7媒介TGFβ RI分解を介して肝星細胞活性化を阻害することにより肝線維症を改善します。HDDは肝線維症治療の有効な薬剤候補です。

Figure 1. HDD significantly improved liver fibrosis in CCl₄ and DDC mouse hepatic fibrosis models

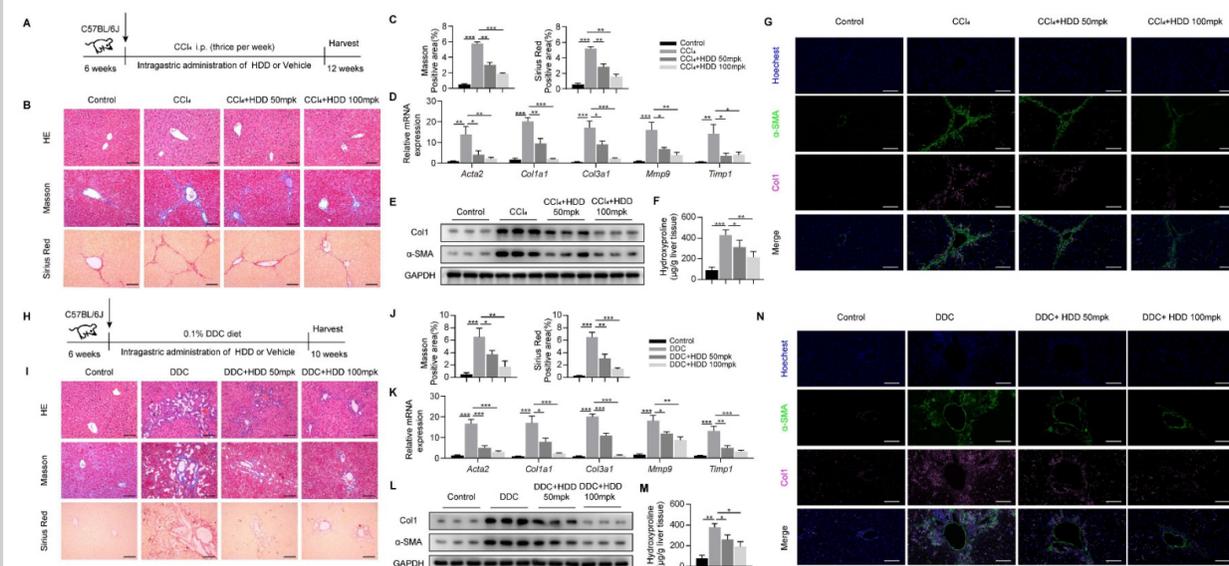


Figure 2. HDD inhibited the activation of hepatic stellate cells via Smad7

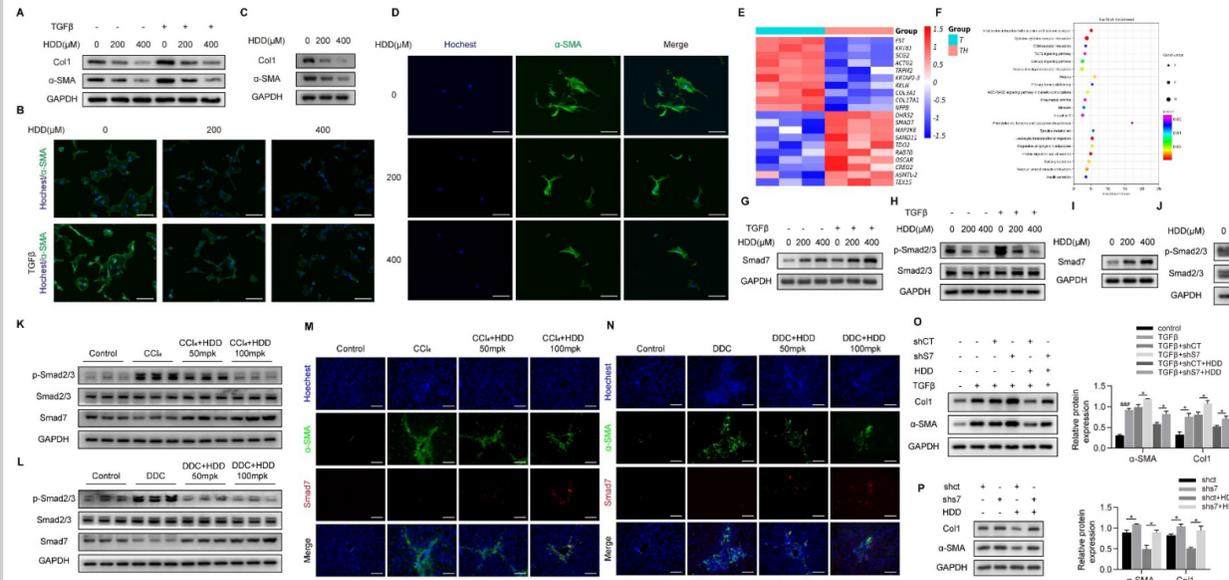


Figure 3. HDD promoted Cav-1-mediated degradation of TGFβ RI via Smad7 in a ubiquitin-proteasome dependent pathway

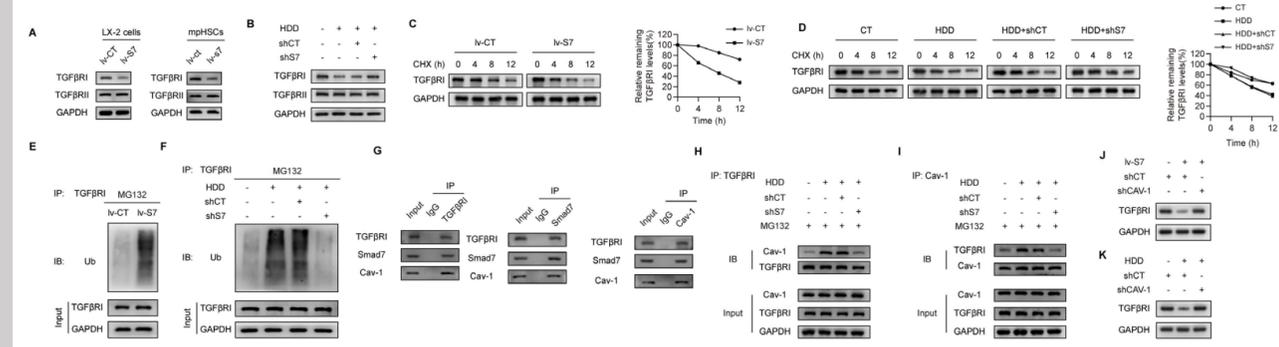


Figure 4. Knockdown of Smad7 diminished antifibrotic effect of HDD in mice

