製薬会社でのミニブタの利用に対する取り組み

2018.8.3
応用薬理シンポジウム

Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社　統合生物
牧 敏之

無断転載禁止

AXCELEAD
Drug Discovery Partners

利益相反 (COI)開示

第 20 回 応用薬理シンポジウム

利益相反状態の開示

筆頭演者氏名：牧 敏之
所属：Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.

今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

Axcelead 会社概要

- **名称**
  Axcelead Drug Discovery Partners株式会社
- **設立**
  2017年4月27日　：事業承継会社設立
  2017年7月1日　　：事業開始
- **代表取締役社長**
  池浦　義典
- **所在地**
  神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1
- **従業員数**
  約240
- **事業内容**
  創薬研究に係る事業に関連する業務の受託およびアドバイザリ等
- **資本金**
  100百万円
- **大株主および持株比率**
  武田薬品工業株式会社 100%

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

Axcelead -社名の由来

AXCELEAD
Drug Discovery Partners

３つの単語を組み合わせた造語

“Access”
“Accelerate”

&

“Lead ”

&

“Partners”

当社への**アクセス**により顧客の皆様の研究開発・課題解決が**加速する**

多様な顧客の皆様からの課題を実りある成果と共に先のステージへ**導く**

顧客の皆様にとって共に寄り添い課題に取り組む**相談役・仲間・協力者**でありたい

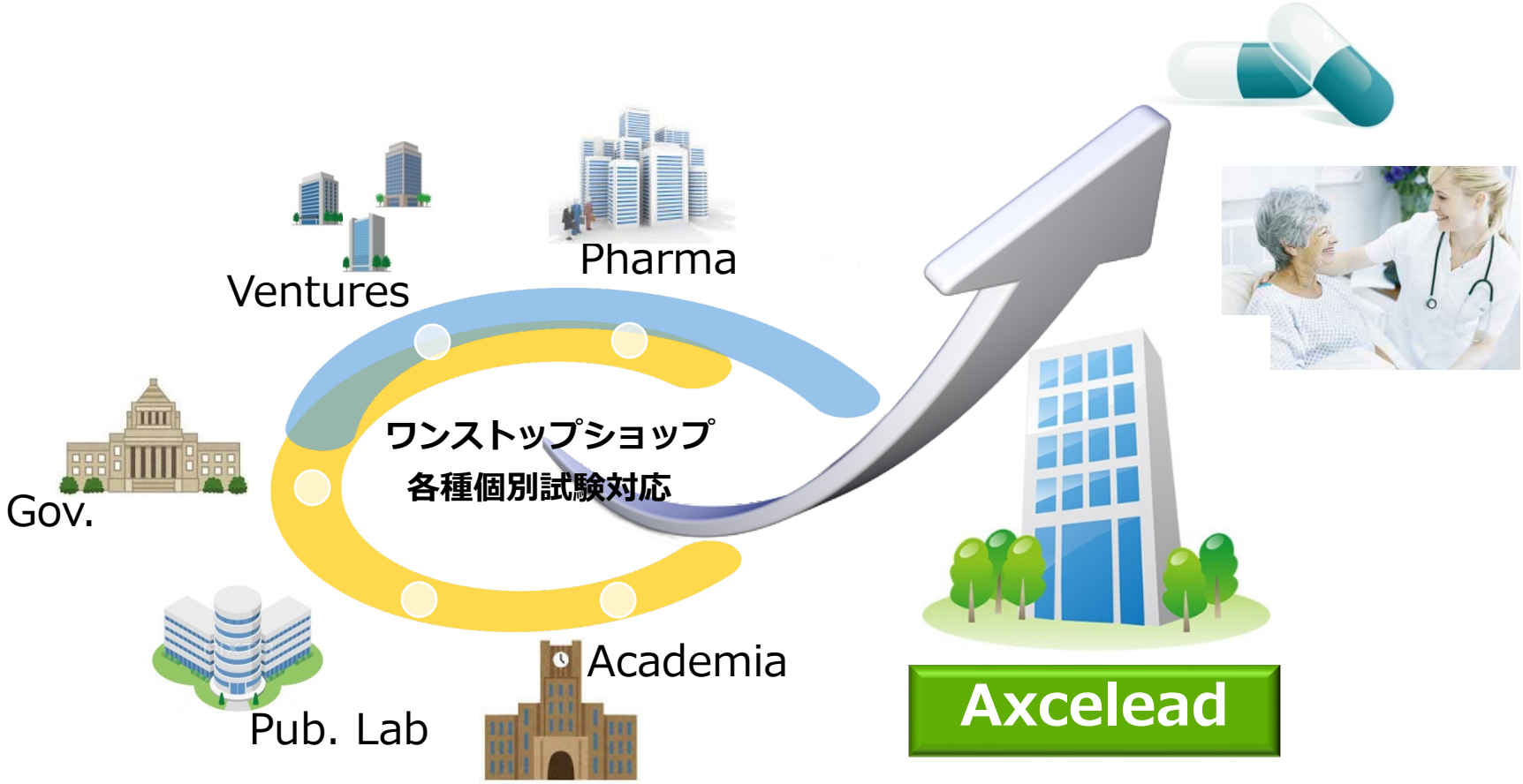
当社が保有する強みを最大限に活かした最適なソリューションをご提供することにより、顧客の皆様の研究開発が加速化し、目標とするゴールに共に到達していく **共創・付加価値創出型** のビジネスモデルをイメージ

無断転載禁止

AXCELEAD
Drug Discovery Partners

Axcelead のビジネスモデル

- ニーズにあわせたワンストップショップサービス
  - ✓ 一拠点における創薬サービス全般およびアドバイザリを提供
- 創薬プロセスに応じた各種個別試験サービスも提供

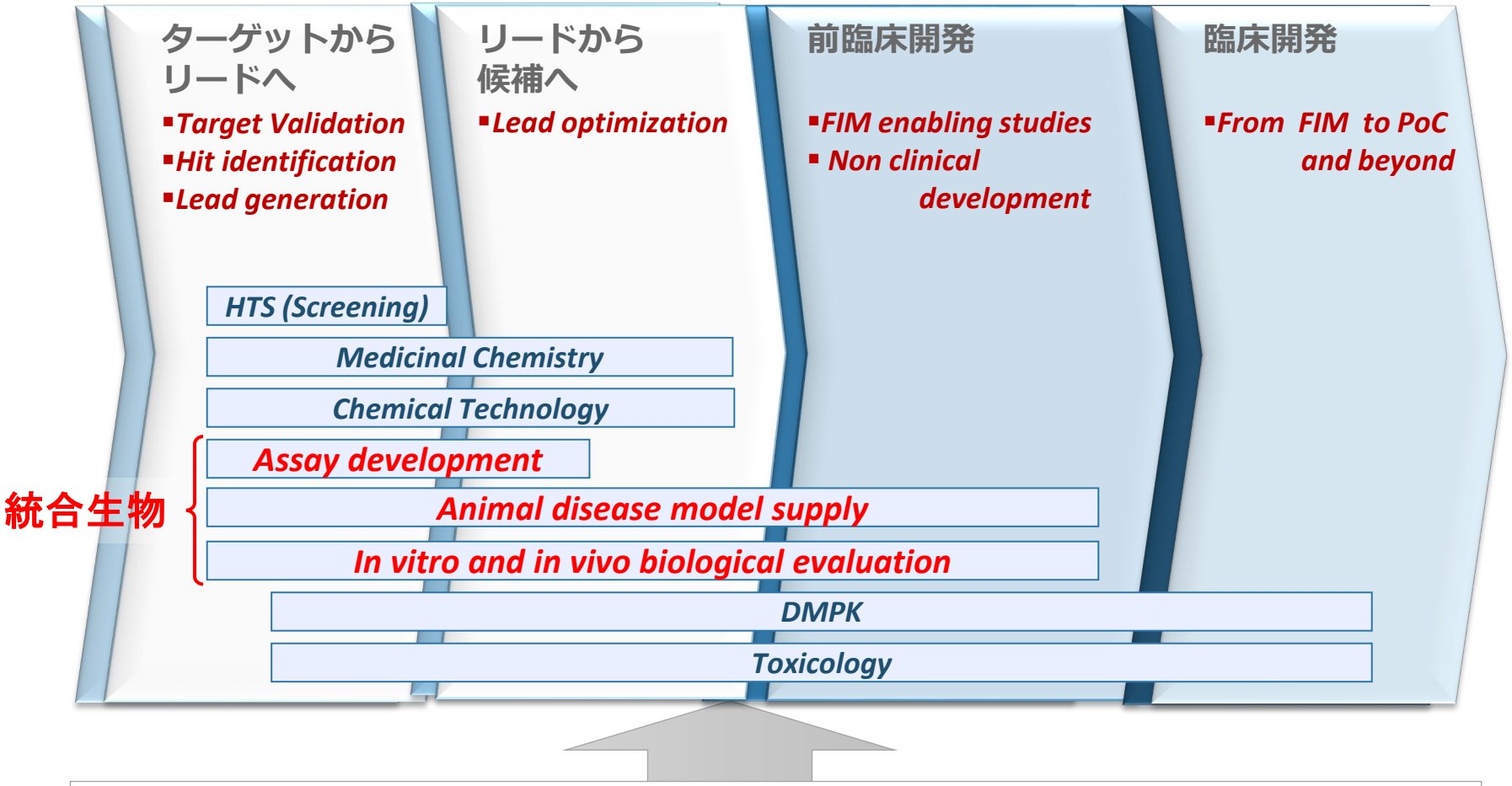


無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

Axceleadが提供するワンストップショップサービス

初期探索研究から候補化合物の最適化、さらには臨床開発への橋渡しプロセスまで
それぞれのニーズに合わせたサービスを提供します



スタッフ機能（アライアンス、プロジェクトマネジメント、
コーポレートコミュニケーション、QA、環境安全衛生、ファイナンス、人事 etc.）

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

統合生物のCapability

薬理		代表的な対象疾患
小動物	Oncology	癌 （癌免疫を含む）
	Immunology	炎症性腸疾患、多発性硬化症, 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾癬
	Central nervous system	神経変性疾患、 精神系疾患
	Cardiovascular	心疾患、高血圧
	Metabolic/Gsatrointestinal	糖尿病, 非アルコール性脂肪肝炎(NASH), 肥満
	Motility/Gastrointestinal	便秘
	Aged Research	老齢マウス (3~25ヶ月齢) を用いた研究
大動物 (ブタ、サル)		心不全、糖尿病、再生医療等

基盤研究	主要技術
Omics	メタボロミクス、プロテオミクス、トランスクリプトミクス、ゲノミクス、次世代シーケンシング
Bioinformatics	パスウェイ解析、マルチオミックス解析
Tg/KO animals	ゲノム編集、遺伝子改変マウス・ラット

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

ブタを用いた薬理試験の概要

使用しているミニブタ

- マイクロミニピッグ（MMP）
- ゲッチンゲンミニブタ（GMP）

ブタの飼育施設

- AAALAC の認証を受けた動物施設
- 手術室へは、ヒト と ブタ が別々に入室出来るよう動線を確保
- 飼育施設内は毎日洗浄し、常にクリーンな状態を維持
- 細胞培養施設、P2エリア、臨床検体取り扱いエリアが同じ建物内にある

弊社での試験実績（2017年7月～）

- 免疫抑制モデルの構築 (PK/PD 試験を含む)
- 細胞生着評価
- 心不全モデルの作製
- 糖尿病モデルの作製

無断転載禁止

飼育及び実験施設

動物室中央廊下

手術室

ブタ飼育ケージ

P2&臨床検体取り扱い室

冷蔵庫・冷凍庫設置室

無断転載禁止

大動物薬理試験の実績紹介

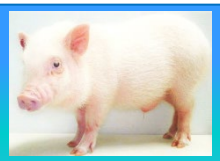
① 免疫抑制モデルの構築

② 心不全モデルの作製

無断転載禁止

Axcelead社における免疫抑制ブタ構築の流れ

1. 外科的手術による免疫抑制



MMP (♂)
(富士マイクラ社)

- 脾臓摘出、(胸腺摘出)
- 胃瘻装着

＋

2. 免疫抑制剤による免疫抑制

① 免疫抑制剤 目標血中濃度の設定
(in vitro PBMC 増殖試験)

↓

② ブタにおける目標血中濃度達成の確認

↓

③免疫抑制剤の投与量決定

免疫抑制ブタ

外科手術及び免疫抑制剤の薬物動態測定を基本としたテーラーメイド免疫抑制ブタを作製し、免疫抑制をコントロールしたブタの構築を目指す

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

1. 外科的手術による免疫抑制

➢ 胸腺摘出

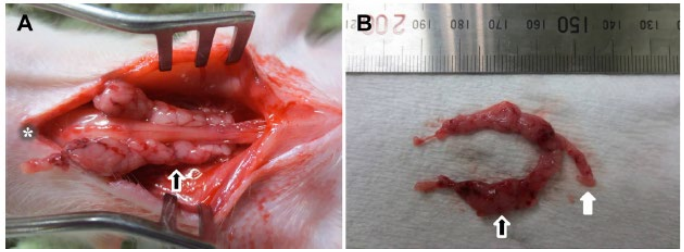
- 慶応大学 小林英司教授らが開発し、富士マイクラ社から発売されている胸腺摘出MMPを購入

ELSEVIER CrossMark

Transplantation Proceedings,49,153-(2017)

Enhancing Survival of Human Hepatocytes by Neonatal Thymectomy and Partial Hepatectomy in Micro-miniature Pigs

H.C. Hsu[a,b], S. Enosawa[a,b], T. Yamazaki[b,c], S. Tohyama[d], J. Fujita[d], K. Fukuda[d], and E. Kobayashi[a,*]



➢ 脾臓摘出

- 短胃動脈、脾動脈、大網動脈を結紮し、脾臓を摘出

➢ 胃瘻装着

目的

- 免疫抑制剤投与ルート
- 試験中、摂餌量が低下した際の栄養補充ルート

➢ 中心静脈カテーテル装着

目的

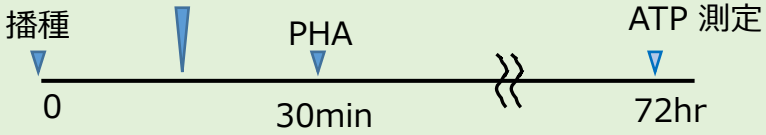
- Pharmacokinetics (PK) 採血 (経時採血)
- 体調不良の際の点滴ライン確保

無断転載禁止

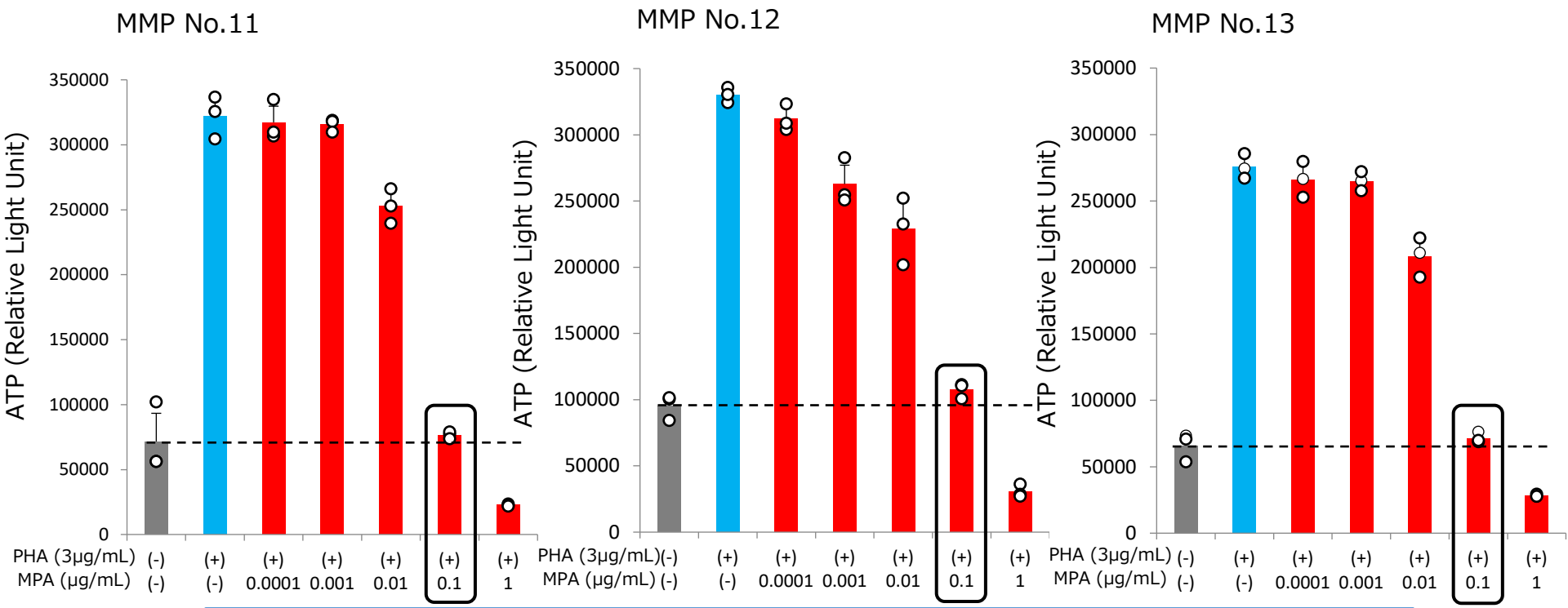
AXCELEAD Drug Discovery Partners

2. 免疫抑制剤による免疫抑制
=in vitro PBMC 増殖試験=

- MMPから採取したPBMCを使用
  ミコフェノール酸 (MPA)



PBMC:末梢血単細胞
PHA：phyto-hemagglu-tinin



- PHA 誘導性の細胞増殖はミコフェノール酸 0.1 μg/mL で抑制された
- この値を元に目標血漿中濃度を算出

無断転載禁止

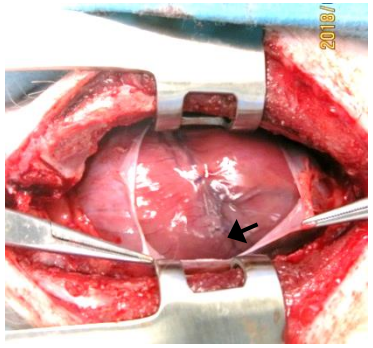
AXCELEAD Drug Discovery Partners

Axcelead社における心不全モデル作製の流れ

心筋梗塞オペ
(左冠状動脈結紮)

経時的な心機能測定

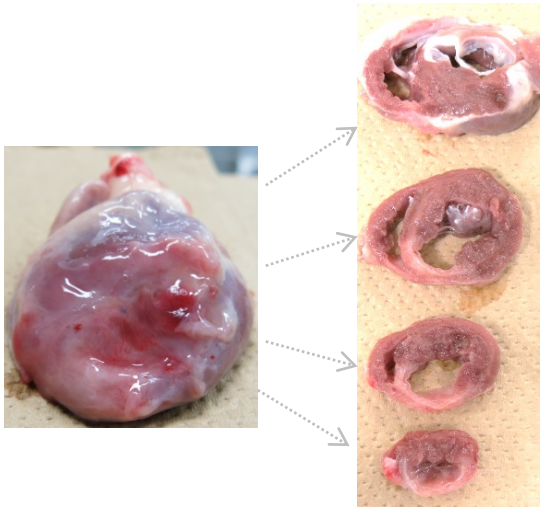
解剖



左冠状動脈の結紮
(MMP)

超音波画像診断装置
（3D Echo）Aplio i900

- 3D LV tracking
- 3D Ejection Fraction



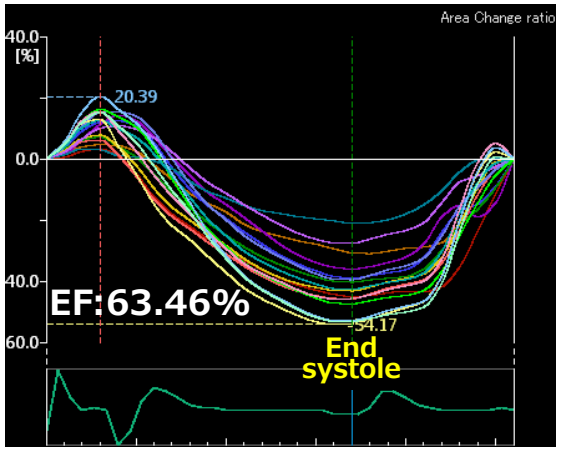
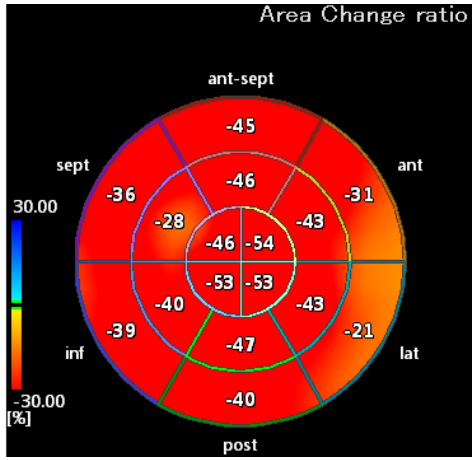
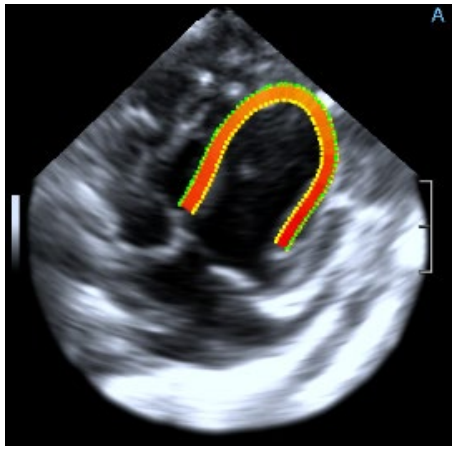
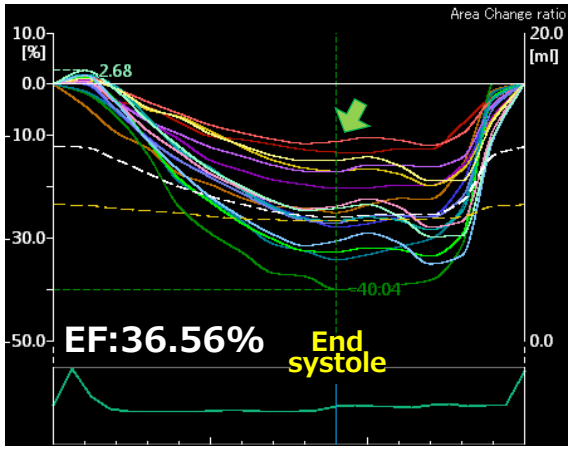
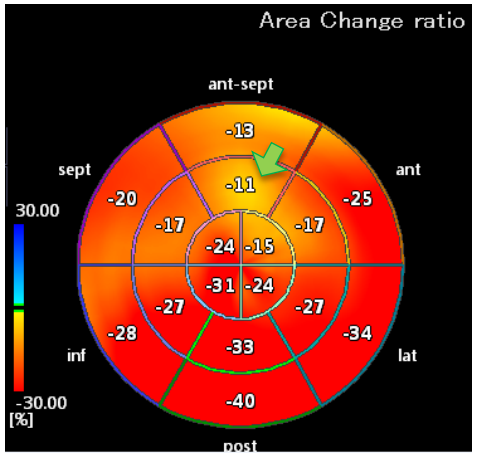
解剖時の心臓とその切片
（心筋梗塞後4週目）

エンドポイント
- 心臓カテーテルによる心機能評価
- 心臓病理評価（線維化、心筋細胞肥大 etc.）

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

3D Echoを用いたブタ心不全モデルの心機能評価

	Apical 4-Chamber (End-systole)	Area strain curve	Porlar map (End-systole)
正常			
心不全			

- MMP (7~9kg, aged 7~8 month)を使用
- *Aplio i900* [Canon Medical Systems Co.]で測定

EF：**E**jection **F**raction

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

心不全ブタモデルを用いた細胞治療効果の評価例

富士マイクラ株式会社
Fuji Micra Inc.

胸腺摘出MMP

富士マイクラ社パンフレットより

In vitro　および 薬物動態試験

① in vitro PBMC 増殖試験

② 目標血中濃度の達成の確認

③ 投与用量決定

無断転載禁止

心不全作製 → 脾臓摘出 胃瘻装着 → 免疫抑制剤 投与開始 → 細胞移植 → 剖検

免疫抑制剤投与

不整脈評価（ホルター心電図）

心機能評価 (3D Echo)

血中パラメーター、血球数測定

→ 細胞生着評価 心臓病理評価

Axcelead社の強み

- 3回の大規模存命手術が実施可能
  心筋梗塞オペ、脾臓摘出・胃瘻・中心静脈カテーテル装着、開胸下での細胞移植
- 免疫抑制剤による体調悪化や術後に対する充実したケア
- 同一施設内で細胞培養可能
- 各種パラメーター測定が可能
  - 免疫抑制剤の血中薬物動態測定
  - 血中パラメーター測定 (総タンパク、アルブミン、Glu、Cho、TG、AST、 ALT、LDH、CK、電解質等)
  - 血球数測定

統合生物のCapability

薬理		代表的な対象疾患
小動物	Oncology	癌 （癌免疫を含む）
	Immunology	炎症性腸疾患、多発性硬化症, 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾癬
	Central nervous system	神経変性疾患、 精神系疾患
	Cardiovascular	心疾患、高血圧
	Metabolic/Gsatrointestinal	糖尿病, 非アルコール性脂肪肝炎(NASH), 肥満
	Motility/Gastrointestinal	便秘
	Aged Research	老齢マウス (3~25ヶ月齢) を用いた研究
大動物 (ブタ、サル)		心不全、糖尿病、再生医療等

基盤研究	主要技術
Omics	メタボロミクス、プロテオミクス、トランスクリプトミクス、ゲノミクス、次世代シーケンシング
Bioinformatics	パスウェイ解析、マルチオミックス解析
Tg/KO animals	ゲノム編集、遺伝子改変マウス・ラット

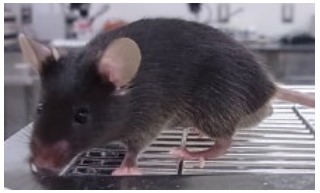
無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

Aged mice

正常のC57BL/6Jを隔月で入荷し、加齢飼育することで老齢モデルマウスを作製・所有(3ヶ月齢~25ヶ月齢)

young



aged

老齢マウスは老化研究における有用な研究ツールとなりうる!!

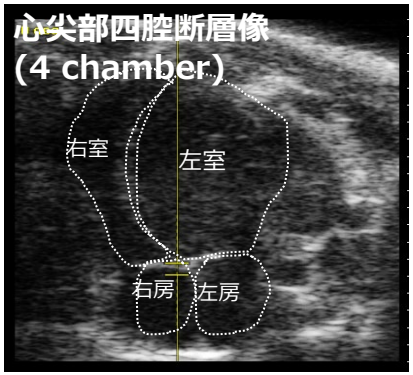
- 加齢に関連した疾患に対する治療薬の開発
  - ・臓器疾患・障害（**心血管障害**、肺気腫、糖尿病及び腎症等）
  - ・運動器疾患・障害（サルコペニア、ロコモティブシンドローム等）
  - ・感覚器疾患・障害（難聴、網膜障害等）
- 抗老化・老化遅延に関わる新規ターゲットの探索

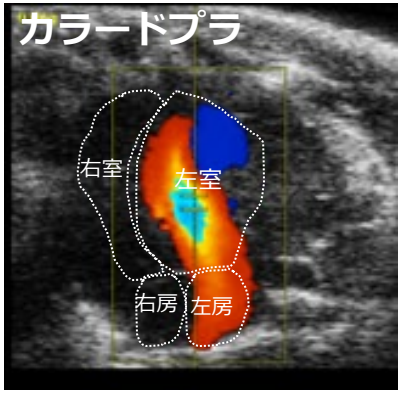
無断転載禁止

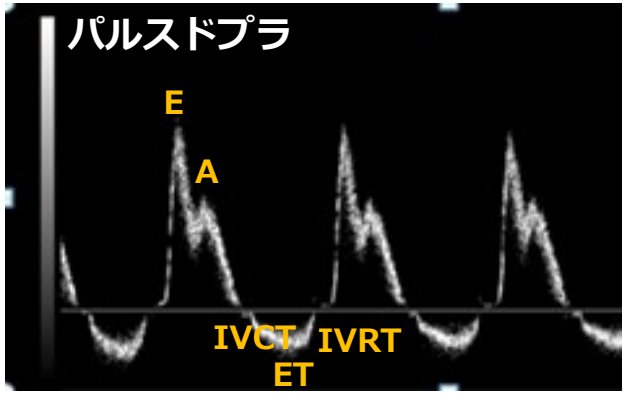
小動物の心エコー測定（拡張能）

パルスドプラ

- 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）
- 等容性収縮期 (IVCT)
- 等容性拡張期 (IVRT)
- 駆出時間(ET) etc.

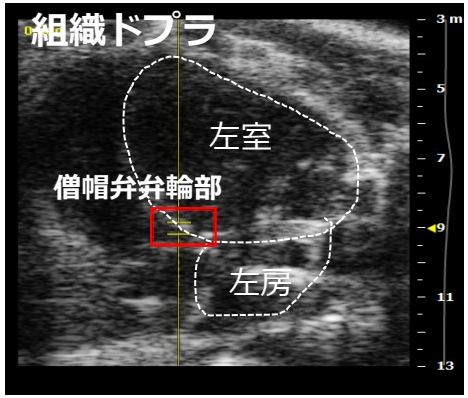


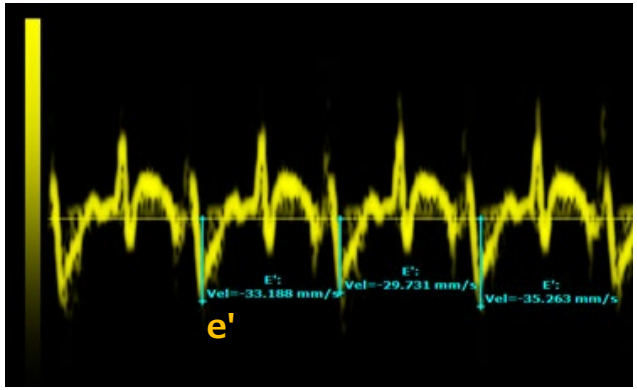




組織ドプラ

- 拡張早期最大速度 （e'）
- 左室拡張能 （E/e'） etc.





無断転載禁止

AXCELEAD
Drug Discovery Partners

統合生物のCapability

薬理		代表的な対象疾患
小動物	Oncology	癌 （癌免疫を含む）
	Immunology	炎症性腸疾患、多発性硬化症, 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾癬
	Central nervous system	神経変性疾患、 精神系疾患
	Cardiovascular	心疾患、高血圧
	Metabolic/Gsatrointestinal	糖尿病, 非アルコール性脂肪肝炎(NASH), 肥満
	Motility/Gastrointestinal	便秘
	Aged Research	老齢マウス (3~25ヶ月齢) を用いた研究
大動物 (ブタ、サル)		心不全、糖尿病、再生医療等

基盤研究	主要技術
Omics	メタボロミクス、プロテオミクス、トランスクリプトミクス、ゲノミクス、次世代シーケンシング
Bioinformatics	パスウェイ解析、マルチオミックス解析
Tg/KO animals	ゲノム編集、遺伝子改変マウス・ラット

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

謝辞

50音順

慶応義塾大学医学部臓器再生医学寄附講座
小林　英司 先生

富士マイクラ株式会社
佐竹　典明 先生

Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社
伊井　雅幸
池畑　農
金子　まなみ
北浦　智規
後藤　雅将
佐野　典康
島田　知季
藤原　秀司
向谷　茉耶
吉岡　豊晃

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners

We are Your Best Partner

無断転載禁止

AXCELEAD Drug Discovery Partners