

各 位

会社名 MediciNova, Inc
代表者名 代表取締役社長兼 CEO 岩城 裕一
(コード番号: 4875 東証スタンダード)
問合せ先 東京事務所代表 副社長 松田 和子
兼最高医学責任者 (CMO)
電話: 03-3519-5010
E-Mail: infojapan@medicinova.com

**MN-166 (イブジラスト) によるぶどう膜メラノーマ転移抑制に関する研究論文の
医学誌「Molecular Cancer Research」への掲載のお知らせ**

2022年4月20日 米国 ラ・ホイヤ発 - メディシノバ (MediciNova, Inc.) (米国カリフォルニア州 ラ・ホイヤ、代表取締役社長兼 CEO: 岩城裕一) (以下「当社」といいます。) は、MN-166 (イブジラスト)^{*1} がぶどう膜メラノーマ^{*2} (以下「UM」といいます。) マウスモデルにおいて、癌転移を抑制することを示した研究内容が、医学誌「Molecular Cancer Research」の最新号に掲載されたことをお知らせいたします。

当該論文のタイトルは、*The publication entitled “Uveal Melanoma Exosomes Induce a Prometastatic Microenvironment through Macrophage Migration Inhibitory Factor”* (和訳: ぶどう膜メラノーマのエクソソーム^{*3} は、MIF (マクロファージ遊走阻止因子) を介して転移性がん微小環境を誘導する) で、当社の共同研究者でもある、グラチア アンブロジーニ博士 (コロンビア大学医学部 ハーベルト・アーヴィング総合がんセンター (HICCC) アソシエートリサーチサイエンティスト)、アレックス J. ライ博士 (コロンビア大学 アーヴィング・メディカルセンター病理学・細胞生物学准教授)、リチャード カルバハル博士 (医師、コロンビア大学医学部准教授、HICCC プレジジョン・オンコロジー&システム・バイオロジー研究プログラム共同ディレクター) 及び、ゲーリー シュワルツ博士 (医師、コロンビア大学医学部教授、コロンビア大学アーヴィングメディカルセンター、HICCC 副所長、血液学・腫瘍学部門最高責任者) らによる共著論文です。

当該論文では、UM エクソソームをプロテオミクス的手法で解析し、複数の癌転移関連マーカータンパク質を見出した研究成果に加えて、UM の癌転移マウスモデルを用いて MN-166 (イブジラスト) の癌転移予防効果を評価した研究成果の詳細が発表されています。

当該論文で発表されている主なポイントは以下の通りです。

- UM エクソソームは細胞の情報伝達経路を活性化することにより、肝細胞からのサイトカインや成長因子の分泌を誘導した。更に、エクソソームで活性化された肝臓細胞は UM 細胞の遊走を誘導した。
- 炎症性サイトカインの一つであるマクロファージ遊走阻止因子 (MIF) はこの作用において中心的な役割を担っており、MIF を阻害することにより、エクソソームで活性化した肝細胞との共培養系での細胞遊走活性が阻害されることに加えて、in vivo (動物モデル) において

も、癌遠隔転移の抑制が確認された。

- 肝細胞由来の様々なサイトカイン及び成長因子に対する阻害剤のほとんどは、エクソソームで活性化された肝細胞への UM 細胞の遊走を阻害しない、もしくは、部分的にしか阻害効果を示さなかった。
- 一方、MIF 阻害剤である MN-166 は UM 細胞の遊走を顕著に阻害 ($p < 0.001$) した。これは MIF が細胞間の情報伝達の主役を担っていることを強く示唆する。
- UM 癌転移マウスモデルにおいて
 - MN-166 の治療は、UM 癌転移マウスモデルにおいて癌細胞の腹部生着を有意に抑制 ($p < 0.05$) した。(注：レポーター遺伝子による生物発光強度で定量測定による)
 - MN-166 非治療のコントロール群のマウスでは、肝臓中のがん細胞の集積が観察された一方、MN-166 治療群では、肝臓中のがん細胞集積は観察されなかった。(注：組織学的解析による)
 - MN-166 は UM 癌転移マウスモデルにおいて、遠隔癌転移を抑制した。
- MN-166 の MIF 阻害作用は、UM 患者の遠隔癌転移抑制の治療として有望で、新規かつ効果的なアジュバント療法^{*4}として、アンメットメディカルニーズを満たす可能性がある。
- 本研究は、MIF 阻害がぶどう膜メラノーマの転移を防ぐ新規アジュバント薬物療法となる可能性を、in vivo で初めて証明したものである

当社取締役兼 CMO（最高医学責任者）の松田和子は次のようにコメントしています。

「MN-166 が UM の癌転移を抑制することを示す研究成果の詳細が国際的な医学誌に掲載されました。癌による死亡の多くは、原発癌そのものより、遠隔癌転移によると考えられています。MN-166 が、癌微小環境において、免疫抑制を担う骨髄由来抑制細胞 (MDSCs) 数を抑制し、CD8 陽性 T 細胞の活性を強化することは過去に報告してきました。今回、UM 癌転移マウスモデルで得られた研究成果は、遠隔転移リスクのあるぶどう膜メラノーマにおいて MN-166 が癌転移を予防する新規かつ有効な治療法として、重要なアンメットメディカルニーズを満たす可能性を示唆しています。我々は MN-166 がぶどう膜メラノーマや他の悪性腫瘍においても患者さんの生命予後の助けに繋がることを期待しています。」

以上

*1 MN-166 (イブジラスト) について

MN-166 はファースト・イン・クラスの経口摂取可能な小分子化合物で、マクロファージ遊走阻止因子 (MIF) 阻害剤、ホスホジエステラーゼ-4 及び-10 の阻害剤で、炎症促進作用のあるサイトカイン、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 などを阻害する働きを有しており、また、反炎症性のサイトカイン IL-10、神経栄養因子及びグリア細胞株由来神経栄養因子を活性化する働きも認められています。グリア細胞の活性化を減衰し、ある種の神経症状を緩和することがわかっています。前臨床研究および臨床研究において抗神経炎症作用及び神経保護作用を有することが確認されており、これらの作用が MN-166 の神経変性疾患 (進行型多発性硬化症、ALS など)、各種依存症、慢性神経因性疼痛などに対する治療効果の根拠と考えられています。当社は、進行型多発性硬化症及び ALS、薬物依存症をはじめとする多様な神経系疾患を適応とする新薬として開発しており、進行型多発性硬化症、ALS、薬物依存症などを含むさまざまな疾患治療をカバーする特許のポートフォリオを有しております。

*2 ぶどう膜メラノーマ (UM) について

ぶどう膜メラノーマは、成人に発症する代表的な眼内悪性腫瘍の 1 つです。ぶどう膜 (虹彩、毛様体、脈絡膜) にはメラニン色素を産生する細胞があるため、悪性黒色腫 (メラノーマ) が発生します。ぶどう膜メラノーマの予後

は、転移後の生存期間中央値が 1 年未満ときわめて悪く、現在、侵襲性の強い転移性ぶどう膜メラノーマに対する標準治療法は存在しません。

***3 エクソソームとは**

細胞が細胞外に放出・分泌する細胞外小胞であり、内部に核酸（RNA や DNA）やタンパク質などを包含している。他の細胞に取り込まれることにより遠隔細胞間の情報伝達を担います。がん細胞から放出されるエクソソームは、がん細胞の生存、悪性化、転移にも深く関与することが知られている。

***4 アジュバント療法について**

術後の補助療法のことで、一般には化学療法やホルモン療法等を意味する。UM のケースでは、例えば、手術によりがん本体を切除後、転移を抑制する目的で術後の補助療法として投与するケースなどが想定される。

メディシノバについて

メディシノバ（MediciNova, Inc.）は、臨床開発ステージにあるバイオ医薬品開発企業であり、炎症性疾患、線維化疾患、神経変性疾患などの様々な疾患領域において、新規低分子化合物の広範な後期パイプラインを開発しています。主要な開発品である 2 つの化合物、MN-166（イブジラスト）と MN-001（タイペルカスト）は、複数の作用機序と高い安全性プロファイルを有しており、当社は、これら 2 つの化合物について現在 11 の臨床開発プログラムを有しております。

当社の主力開発品である MN-166（イブジラスト）は、現在、筋萎縮性側索硬化症（ALS）及び変性性頸椎椎椎症（DCM）で臨床第 3 相段階、進行性の多発性硬化症（MS）において臨床第 3 相準備段階にあります。加えて、MN-166（イブジラスト）は、膠芽腫（グリオブラストーマ）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）及び薬物依存症の治療薬として臨床第 2 相段階にあります。

MN-001（タイペルカスト）は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）について、臨床第 2 相の準備段階にあります。

当社は、公的機関からの資金助成を受け、多くの医師主導型臨床治験を実施してきた強固な実績を有しています。

当社詳細につきましては <https://medicinova.jp/> をご覧ください。本社所在地はアメリカ合衆国カリフォルニア州 ラ・ホイヤ、スイート 300、エグゼクティブ・スクエア 4275（電話 1-858-373-1500）です。