

9:00-10:00

O1. Neutral lipid storage disease (NLSD)/triglyceride deposit cardiomyo- vasculopathy (TGCV)

Chairpersons: Matthijs Hesselink, Maastricht University, The Netherlands
Ken-ichi Hirano, Osaka University, Japan

- 1) Genotype-phenotype correlation in neutral lipid storage disease with myopathy
Daniella Tavian, Catholic University of the Sacred Heart, Italy
- 2) Skin abnormality in Dorfman-Chanarin syndrome
Shigetoshi Sano, Kochi University, Japan

10:00-11:00

O2. Possible therapeutic strategies for adipose triglyceride lipase deficiency

Chairpersons: Masatsugu Hori, Osaka, Japan
Elena Pennisi, A.C.O. San Filippo NERI-Rome, Italy

- 1) Effects of bezafibrate treatment in two sisters with mutations in the PNPLA2 gene, causing Neutral Lipid Storage Disease with Myopathy
Norihide Fukushima, Osaka University, Japan
- 2) Effects of bezafibrate treatment in two sisters with mutations in the PNPLA2 gene, causing Neutral Lipid Storage Disease with Myopathy
Matthijs Hesselink, Maastricht University, The Netherlands
- 3) Multi-disciplinary therapeutic approach for Adipose Triglyceride Lipase Deficiency
Ken-ichi Hirano, Japan TGCV Study Group, Japan

(Preparation for web conference)

11:10-12:20

O3. From rare disease to common disease

- Cardiomyovascular TG deposition in diabetes mellitus -

Chairpersons: Kunihisa Kobayashi, Fukuoka University, Japan
Ken-ichi Hirano, Osaka University, Japan

Keynote lecture: Diabetic cardiovascular disease (Web)
Joel D. Schilling, Washington University, USA

- 1) Impact of diabetes mellitus on the fatty heart: learning from autopsy cases
Seiya Kato, University of the Ryukyus, Japan
- 2) Human coronary atherosclerosis with triglyceride-deposit smooth muscle cells
Yoshihiko Ikeda, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan
- 3) Quantitative coronary CT angiography: A proposed system for assessment of lipid accumulation in coronary arterial wall
Hiroaki Naito, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

12:20-

Closing Remarks: Ken-ichi Hirano, Chairman of the Symposium

15:00-

Seminar for General Public

添付資料-4

第3回 TGCV/NLSD 国際シンポジウム

2015年3月14日 TKP ガーデンシティ一品川

プログラム

OUR MISSION IS TO
OVERCOME THIS INTRACTABLE DISEASE - **TGCV**



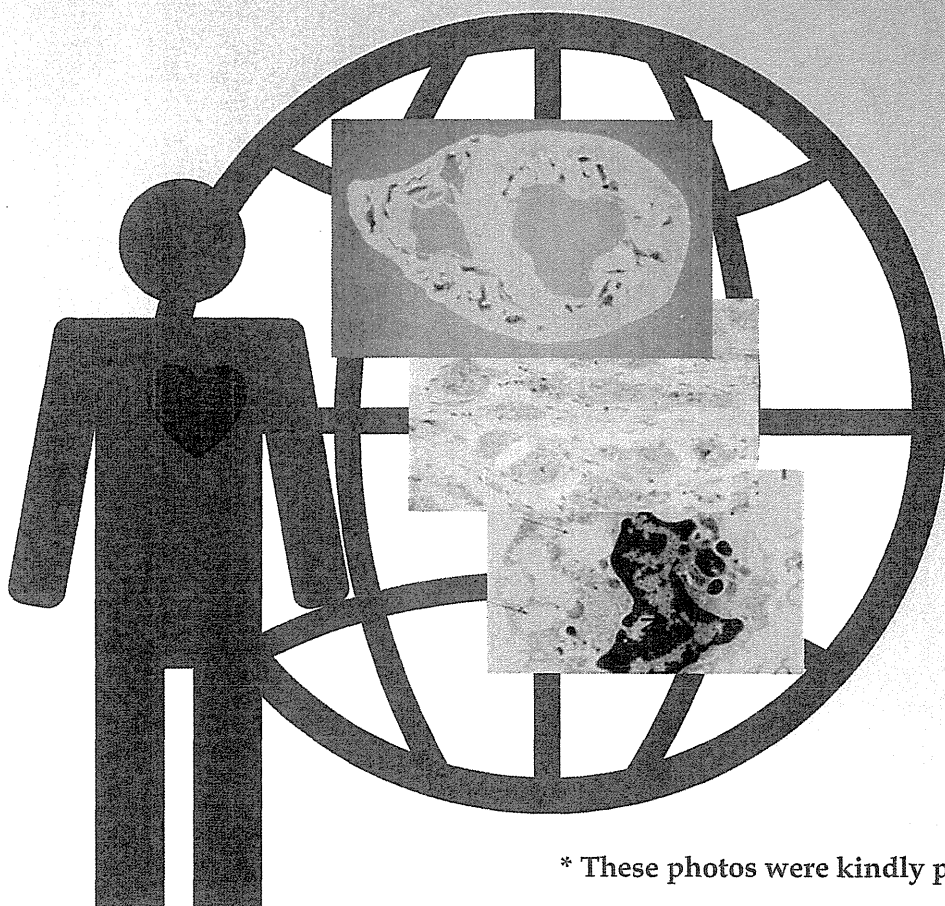
THE 3rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM on
**Triglyceride Deposit Cardiomyovascuopathy
&
Neutral Lipid Storage Disease**

PROGRAM & ABSTRACTS

DATE: March 14, 2015

VENUE: TKP Garden City Shinagawa

PRESIDENT: Ken-ichi Hirano Osaka University



* These photos were kindly provided from Dr. Michio Tanaka.



THE 3rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM on
Triglyceride Deposit Cardiomyovascuopathy
Neutral Lipid Storage Disease

PROGRAM & ABSTRACTS

DATE: March 14, 2015

VENUE: TKP Garden City Shinagawa

PRESIDENT: Ken-ichi Hirano Osaka University

The Third International Symposium on NLSD/TGCV

11:00-15:00, March 14, 2015

Preliminary program

Opening remark: Ken-ichi Hirano, Osaka, Japan

Oral presentation (1) Ⓞ 11:00-12:00

12 min presentation, 3 min discussion

Chairpersons: Kunihisa Kobayashi, Fukuoka, Japan
Masanori Fukushima, Kobe, Japan

- O-1 Regulatory factors in neutral lipid storage myopathies (LSM) with triglyceride accumulation
Corrado Angelini, Venice, Italy
- O-2 A review of Neutral lipid storage disease with myopathy in mainland China
Yun Yuan, Beijing, China
- O-3 Late onset and heterogeneous clinical presentation in three affected members of a NLSDM Italian family
Daniela Tavian, Milan, Italy
- O-4 Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy with and without genetic mutations in the adipose triglyceride lipase
Ken-ichi Hirano, Osaka, Japan

Oral presentation (2) Ⓞ 12:00-12:40

7 min presentation, 3 min discussion

Chairpersons: Shu-Ping Hui, Sapporo, Japan
Ken-ichi Hirano, Osaka, Japan

- O-5 Italian Registry of NLSDs. Genetical and clinical characterization
Elena Pennisi, Rome, Italy
- O-6 Quantification of plasma capric acid concentration using high-performance liquid chromatography
Rojeet Shresta, Sapporo, Japan
- O-7 Depletion of ATGL Exacerbates Cuff Injury-Induced Vascular Remodeling by Enhancing Adventitial Inflammation
Sohsuke Yamada, Kitakyushu, Japan
- O-8 The world smallest Microminipigs, a novel atherosclerosis-prone miniature pigs: its characteristics and perspectives
Akihide Tanimoto, Kagoshima, Japan

Poster presentation Ⓞ 13:00-15:00

Free discussion in any languages with sandwiches and drinks

Moderators: Hiroshi Nakamura, Yamaguchi, Japan
Daniela Tavian, Milan, Italy,

Discussants: Toshihide Kobayashi, Saitama
Yun Yuan, Beijing, China

Diagnosis for NLSD/TGCV

- P-1 Development of human adipose triglyceride lipase (ATGL) specific measurement system: production of rabbit anti-human ATGL antibody neutralizing ATGL activity
Atsuko Takagi, Suita, Japan
- P-2 Histological Validation of Thin-Cap Fibroatheromas by Intravascular Imaging: The Basic Study for Diagnosis of Coronary Triglyceride Deposition
Hiroyuki Hao, Hyogo, Japan

- P-3 Rapid screening of Jordans' anomaly using Pentra MS CRP automated hematology analyzer
Tohru Inaba, Kyoto, Japan
- P-4 Jordans' anomaly in triglyceride deposit cardiomyovasculopathy
Sachiko Ezoe, Osaka, Japan
- P-5 Lipid droplets in peripheral leukocytes of TGCV patients are detected with an automated hematology analyzer XE-5000
Atsushi Wada, Hyogo, Japan

Analysis for NLSD/TGCV

- P-6 Quantitative proteomic analysis of hearts from adipose triglyceride lipase knockout mice
Yasuhiro Hara, Suita, Japan
- P-7 Biodistribution of C-11 labelled middle chain fatty acids in normal mice
Yasuhiro Magata, Shizuoka, Japan
- P-8 Nonlinear Raman imaging to trace the lipid in cells using deuterated lipid
Mamoru Hashimoto, Osaka, Japan
- P-9 Visualization of cholesterol ester in formaldehyde-fixed coronary artery
Nobuhiro Zaima, Nara, Japan

Medium chain fatty acids for NLSD/TGCV

- P-10 Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy with Severe Heart Failure
Koichiro Sugimura, Miyagi, Japan
- P-11 Nutritional management and evaluation for a patient with triglyceride deposit cardiomyovasculopathy/
neutral lipid storage disease with myopathy (NLSD-M)
Yoko Yasui, Osaka, Japan
- P-12 An experience of dietary therapy with medium chain fatty acids in a patient with adipose
triglyceride lipase deficiency living in a rural village in the Tohoku district, Japan
Ken-ichi Hirano, Osaka, Japan
- P-13 Nonclinical toxicology and safety pharmacology of CNT-01
Sachiko Tajima, Tokyo, Japan

Animal Models for NLSD/TGCV

- P-14 Effects of CNT-01 on the Production of Lipids and Lipoproteins from the Small Intestine in
Mice
Bo Zhang, Fukuoka, Japan
- P-15 Effect of CNT-01-containing diet on adipose triglyceride lipase KO mice.
Akira Suzuki, Osaka, Japan
- P-16 Development of Diabetes Mellitus Model in Novel Microminipig
Hiroaki Kawaguchi, Kagoshima, Japan

Case reports with NLSD/TGCV and related disorders

- P-17 Muscle MRI in neutral lipid storage disease with myopathy
Chunxiao Xu, Beijing, China
- P-18 Chanarin-Dorfman syndrome: a case report with novel mutation in ABHD5 gene
Sara Missaglia, Milan, Italy
- P-19 A case of a diabetic patient with suspected TGCV
Junji Kozawa, Osaka, Japan
- P-20 Diagnosis of lysosome disease using ultrastructural examination
Tetsuhiko Yasuno, Fukuoka, Japan

Steering committee meeting ☉ 15:00-16:00

Secretary Yoshihiko Ikeda, Osaka, Japan

1. Introduction of new members Shu-Ping Hui, Sapporo, Japan
2. Development of CNT-01 Ken-ichi Hirano, Osaka, Japan
3. Publication policy and global collaboration for the international registry for NLSD/TGCV
4. Discussion for the announcement for the Third International Symposium

添付資料-5

医学情報新聞紙 Medical Tribune
2015年5月14日号 Vol.48, No.20

「今週の話題」欄 掲載

今週の話

発見から7年，“心臓の肥満” 中性脂肪蓄積心筋血管症 年内には中鎖脂肪酸製剤の治験開始

中性脂肪蓄積心筋血管症(Triglyceride deposit cardiomyo-vasculopathy : TGCV)は心筋および冠動脈に中性脂肪が蓄積するわが国で発見された難病で、いわば“心臓の肥満”である。特にわが国では心症状が重く、突然死する症例が多いとされているが、現在、心不全や心筋症と診断されている患者の中からもTGCV患者が多く見つかることと予測される。発見から7年がたち、年内には中鎖脂肪酸(Medium chain fatty acid ; MCFA)をカプセル化した薬剤の治験が始まる。TGCVの最新の動きについて、TGCVの発見・命名者である大阪大学大学院循環器内科学の平野賢一氏に聞いた。

わが国では9例が同定、 推定患者数4万~5万人

TGCVは、2008年に平野氏らがわが国の心臓移植待機症例から発見した新規疾患概念で、心筋細胞および冠動脈平滑筋細胞(Smooth muscle cell : SMC)に中性脂肪が蓄積することにより、重症心不全、心筋症(拡張型、肥大型)、狭心症などを来す難病である。細胞内のトリグリセライド(TG)蓄積量と血清TG値は必ずしも相関せず、BMIや体重とも関連はない。

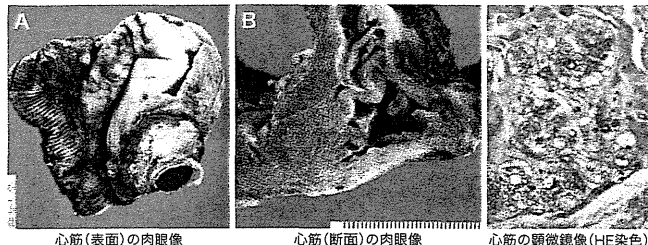
疾患発見後の翌年(2009年)には、厚生労働省難治性疾患克服研究事業としてTGCV研究班が結成された(代表研究者=同氏)。また、症例蓄積のため、同氏はグローバル展開として国際レジストリーを構築、国際シンポジウムの開催など情報収集に努めている。

TGCVには原発性と特発性があり、前者の遺伝的原因是に脂肪トリグリセリドリパーゼ(adipose triglyceride lipase : ATGL)の遺伝子変異で、ホモ接合体ではTGCVが必発する。わが国では疑診例を含め、9例が同定されている。後者の遺伝的原因是は明らかになっていない。わが国の患者数は4万~5万人と推定される。

拡張型および肥大型心筋症様の表現型を呈する

症状は、20歳代以降から中年期までに主に心不全症状、狭心症状が発現し、進行すると安静時呼吸困難、起坐呼吸などを呈するようになる。ニトログリセリン、硝酸剤が著効せず、不整

〈図2〉病理学的所見



脈による動悸、意識消失発作などを来す場合もあり、心肺停止の既往のある症例が多い。骨格筋ミオパチーを持つ症例もある。

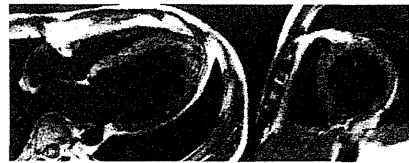
心筋の所見として、形態学的には拡張型心筋症様表現型、肥大型心筋症様表現型の両者とも報告されている(図1)。肉眼的所見では、進行例において両真腔の拡張と壁の菲薄化(図2-A)、心筋内では黄白色調が見られる(図2-B)。生検では心筋が肥大した細胞質内に空胞変性を伴い、泡沫上の小空胞(図2-C)が生じ脂肪染色陽性を呈する。

TGCVの診断基準は、厚生労働省TGCV研究班により策定されている。7項目から成る大項目(2点)、4項目から成る小項目(1点)の臨床所見の合計が9点以上で確診例、7点以上で疑診例となる(表)。心不全、狭心症、他の心筋疾患、特に蓄積性代謝疾患との鑑別診断が重要となる。

糖尿病との合併が多い

TGCVの病態は、長鎖脂肪酸(long chain fatty acid : LCFA)取り込みのポジティブフィードバック(悪性サイクル)に起因する脂肪毒性とエネル

〈図1〉MRI画像所見



拡張型心筋症様表現型



肥大型心筋症様表現型



平野 賢一氏

ギー不全によると考えられている。正常な心筋細胞ではCD36などのトランスポーターなどでLCFAを取り込み、主要なエネルギー源としている。一方、TGCVではATGLなどの細胞内中性脂肪分解系の異常のため、細胞内の脂肪滴としてTGの蓄積が亢進する。すると細胞内TG増加を誘発する転写因子ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)γが活性化し、その下流の分子であるCD36などの発現やTGが増強する。またミトコンドリアへのLCFAの供給が減少することから、細胞のエネルギー不全が生じることが推測される(図3)。

平野氏によると、これまでに同定したTGCVでは糖尿病の合併率が高い。同氏らの研究では、心血管合併症により死亡した糖尿病症例における冠動脈のTG量は、非糖尿病例に比べて5倍以上高いことが分かっている。

MCFAをカプセル化した薬剤を開発

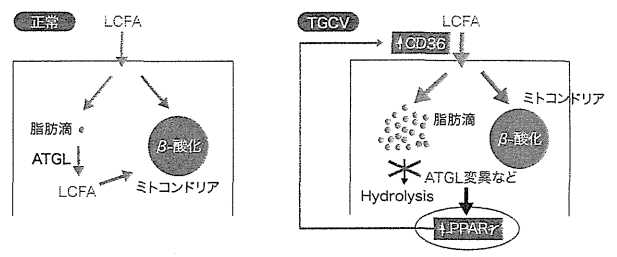
TGCV患者は従来の心不全、不整

〈表〉診断基準(初版)

項目	臨床所見
大項目 (2点)	1. 既存の治療法に抵抗性、難治性の心不全、冠動脈疾患、不整脈を持つ(1) 2. Jordans奇形(末梢血 多核白血球の3%以上に空胞化)(2) 3. 心筋におけるTG蓄積(CTやMR spectroscopy、心筋生検(3))の証明 4. 心筋における脂肪酸WORの低下(BMIPPシンチ WOR<10%) 5. 冠動脈のびまん性、枯れ枝状狭小化(心臓CT、MRI、CAG) 6. 冠動脈における脂質の外膜から壁内への著しい侵入像(4) 7. 症例由来培養皮膚線維芽細胞におけるTG蓄積の証明
小項目 (1点)	1. 血管内皮機能検査(エンドパット)の異常 2. 脂質蓄積ミオパチー(持続性高CK血症、筋力低下) 3. 四肢末梢の低体温(サーモグラフィーによる) 4. 脂肪肝(腹部CTまたは超音波による)
判定	9点以上；確診例 原発性TGCV：ATGL変異(+), 特発性TGCV：ATGL変異(-) 7点以上；疑診例 (ただし、ATGL遺伝子異常が証明された場合は確診例とする)

- (1) 症例に遭遇した各学会専門医、難病指定医が診断、治療困難と判断する
- (2) 判定困難な場合は、末梢血メイギムザ標本スライドを研究班で判定する
- (3) 組織内の中性脂肪はパラフィン切片ではなく、凍結切片やオスミウム処理で脂質の溶出を防止する必要がある
- (4) 国立循環器病研究センターが開発した定量的冠動脈CTA法(NCVCシステム)により判断する

〈図3〉TGCVの分子機構



(図1~3、表ともTGCV研究班「診断の手引き」より)

添付資料-6

平成26年度厚生労働科学特別研究事業 進捗管理班
難治性疾患実用化研究・腎疾患実用化研究・慢性の痛み解明研究

2015年3月13日 東京コンベンションホール

成果報告会 シンポジウム
【難治性疾患実用化研究／循環器疾患】
プログラム
発表スライド

中性脂肪蓄積心筋血管症 —この難病を1日でも早く克服する—



平野 賢一

Kenichi Hirano

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 助教

Laboratory for Cardiovascular Disease, Novel, Non-invasive, and Nutritional Therapeutics (CNT), and Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy
- To overcome this intractable disease a
day sooner -

Profile

1985年、名古屋大学医学部卒業、大阪大学第二内科入局。2004年、循環器内科 助教。

2008年、中性脂肪蓄積心筋血管症を発見。内科学と脂質学を志す臨床医学研究者として、難病を優しく（易しく）治すため、CNT研究室を興す。

Physician-scientist for internal medicine and lipidology

Principal Investigator for the Japan Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy (TGCV) Study Group

Organizer for International Registry for Neutral lipid storage disease/TGCV

(<http://www.tgcv.org/r/home.html>)

Abstract

中性脂肪蓄積心筋血管症（以下、TGCV）は、研究代表者らが我が国の心臓移植症例より見出した新規疾患概念である（N Engl J Med. 2008）。心筋及び冠状動脈に中性脂肪が蓄積し、重症心不全、不整脈、虚血性心疾患を来す難病である（Eur Heart J. 2014a, 2014b）。正常心臓では、主たるエネルギー源である長鎖脂肪酸の細胞内代謝障害により、TG蓄積（脂肪毒性）とエネルギー不全（Energy failure）が生じる（長鎖脂肪酸の悪性サイクル）。（Biochem Biophys Res Commun. 2014）。組織におけるTG蓄積量と血漿TG値が必ずしも相関しない特徴を有する。厚生労働省 TGCV研究班の使命は「1日でも早くこの難病を克服する」である。我々は、この新しい難病の診断基準を策定するとともに、TGCV症例に直ちに適応できる治療法として、中鎖脂肪酸を含有する食事療法を開発、4症例において症状の改善、またモデルマウスにおいて、寿命の延長効果を認めた（非臨床POC）。さらに、食事療法中の有効栄養成分を特定しえたことから、それを含有する医薬品（治験薬コードCNT-01）を開発する。必要な非臨床試験、大阪大学医学部附属病院における治験薬GMP製造体制整備、治験関連文書作成を終え、First-in-human 試験を実施する。本研究から創出されている科学的概念についても述べる。

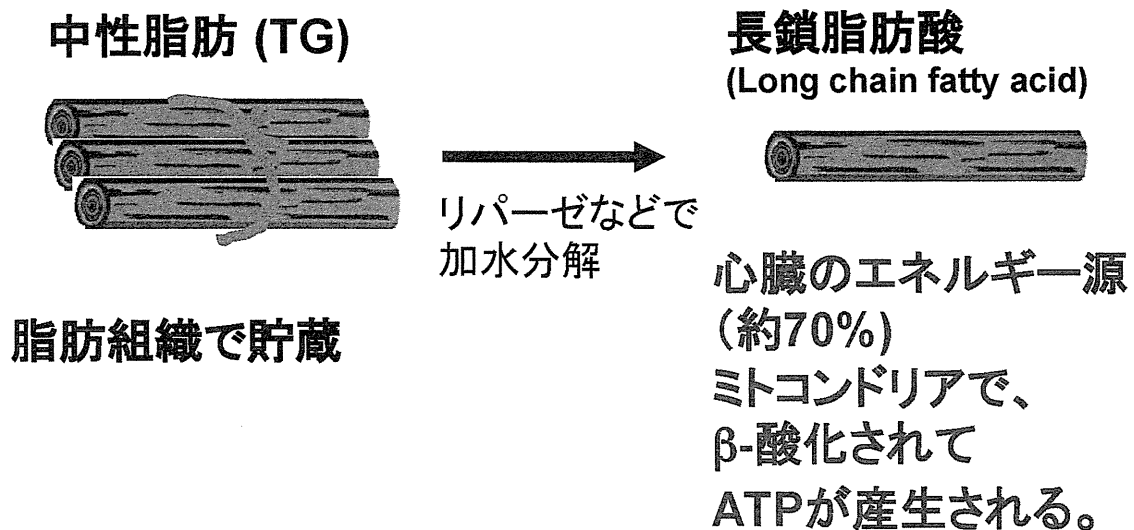
Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV) is a novel clinical entity we found among cardiac transplant recipients in Japan (N Engl J Med. 2008). TGCV is characterized by the massive accumulation of TG in both myocardium and coronary arteries (Eur Heart J. 2014a and 2014b). In this disorder, intracellular abnormal metabolism of long chain fatty acid (LCFA), an essential energy source for normal heart, results in lipotoxicity and energy failure. This vicious cycle of LCFA leads to heart failure and coronary artery disease (Biochem Biophys Res Commun. 2014). It is noteworthy that tissue TG contents are not always correlated with plasma TG levels in this disorder. The mission of our study group is to overcome this intractable disease one day sooner. In order to develop a novel, non-invasive, and nutritional therapeutics for this cardiovascular disease (CNT), we examined the effect of dietary therapy with medium chain fatty acids, showing the improvement of symptoms in both TGCV patients and model mice (proof of concept). Furthermore, because we identified the powerful component to reduce intracellular TG among nutrients in the dietary therapy, we are developing a drug designated CNT-01 containing the therapeutic nutrient. Scientific concepts innovated in this study will also be discussed.

平成27年3月13日
成果報告会

中性脂肪蓄積心筋血管症 -この難病を 1日でも早く克服する-

厚生労働省 難治性疾患 実用化研究事業
代表研究者 大阪大学 平野賢一

キーワード：
中性脂肪 (TG) と長鎖脂肪酸 (LCFA)



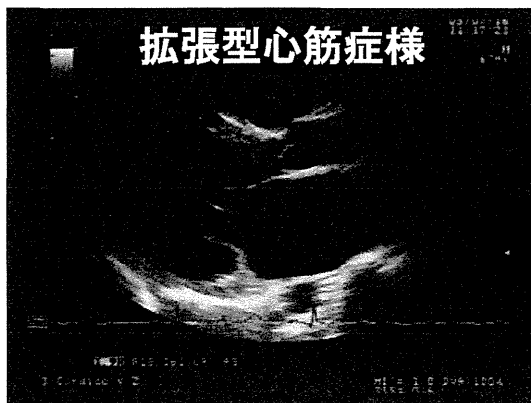
2006年11月 研究の動機、目的

内科医の立場として、
難治性の心臓病の原因、病態を解明し、
目の前にいる患者さんに、その研究成果を
還元する。

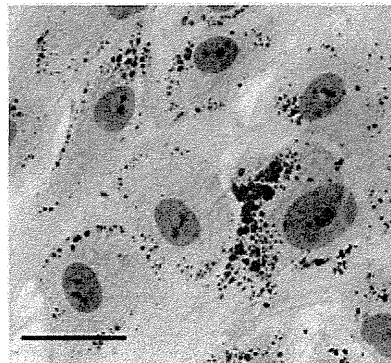
症例: 41才、男性。
「先生、俺の病気の原因調べて」

- 29才時、拡張型心筋症と診断されていた。
- 38才時、重症心不全で入院。心肺停止(CPA)となるも救命。
- 2006年11月、除細動器を埋め込む際に、

皮膚線維芽細胞を頂き、研究が始まる。



培養皮膚線維芽細胞の
脂肪(Oil Red O) 染色



中性脂肪蓄積心筋血管症

(Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV)

- 2008年、わが国の重症心不全症例から発見した新規疾患概念。
- 心筋及び冠状動脈に中性脂肪が蓄積する。患者さんの多くは、難治性の心不全、心筋症（拡張型、肥大型）、狭心症と診断されている。
- 骨格筋ミオパチーを持つ症例も存在する。

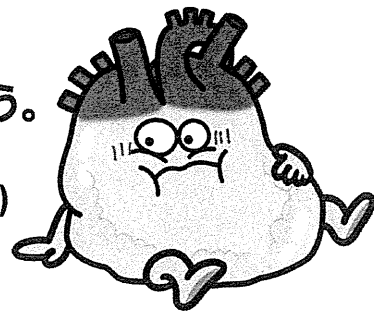


(Hirano K, et al. N Engl J Med. 2008)

TGCVの病態

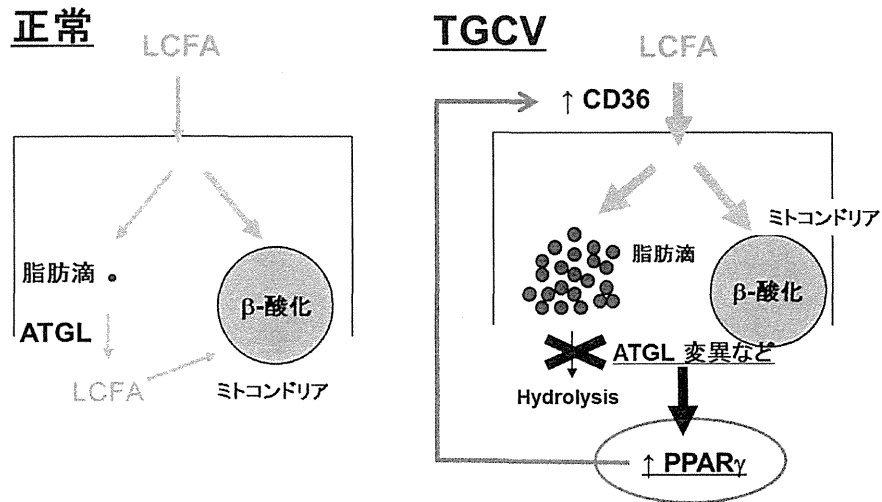
- 細胞内の代謝異常により、TGが蓄積する。
- 細胞内のTG蓄積量と血漿TG値は、必ずしも相関しない。身体の肥満、体重とも関連がない。

心臓が脂肪細胞のようになって、
脂肪酸を中性脂肪として、蓄えてしまう。
いわば、“心臓の肥満”である。
(Hirano K. J Atheroscler Thromb. 2009)



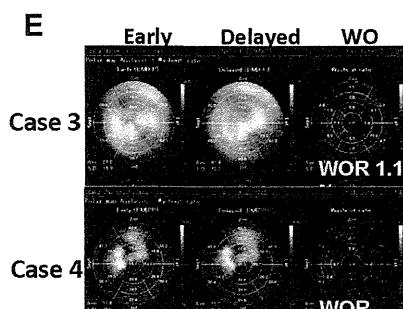
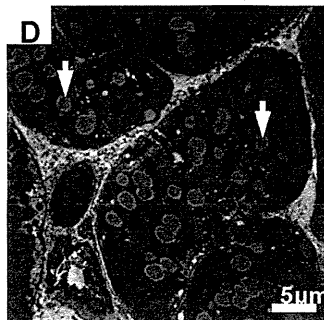
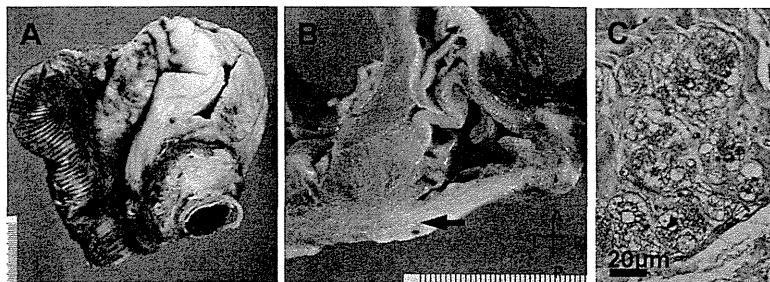
TGCVの分子機構

細胞内TG分解障害とLCFA利用のPositive feedback (悪性サイクル) に起因する脂肪毒性とエネルギー不全



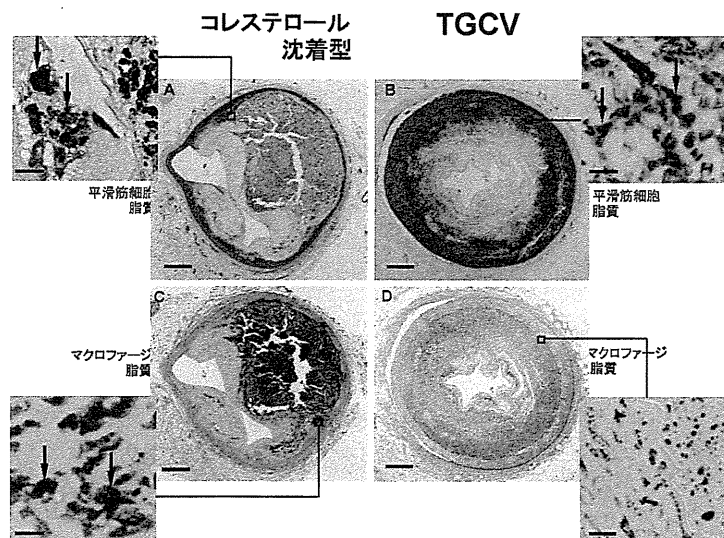
(Hirano K, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2014)

TGCVの心筋TG蓄積とLCFA代謝障害



(Hirano K, et al. Eur Heart J. 2015)

TGCVに認められる新しい動脈硬化 -TGが血管平滑筋細胞に蓄積して、求心性、びまん性の病変を生じる-

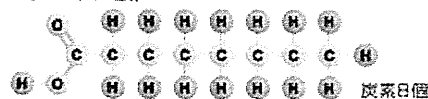


(Ikeda Y, Hirano K, et al. Eur Heart J. 2014)



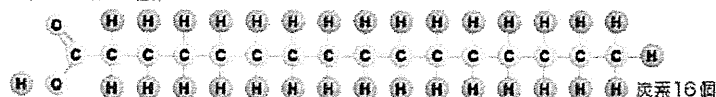
2006年11月:直ちに、適応できる治療法として、 中鎖脂肪酸 (MCFA) を用いた食事療法に着目。

●中鎖脂肪酸の分子式
(カプリル酸)



C:炭素
H:水素
O:酸素

●長鎖脂肪酸の分子式
(パルミチン酸)



ココナツの核(実)やヒト母乳中にも存在する内因性脂肪酸。
代替エネルギー源として、50年以上の歴史と安全性がある。
「燃えやすくて貯まりにくい脂肪」として、知られる。

(日清オイリオ社Webサイトより引用)

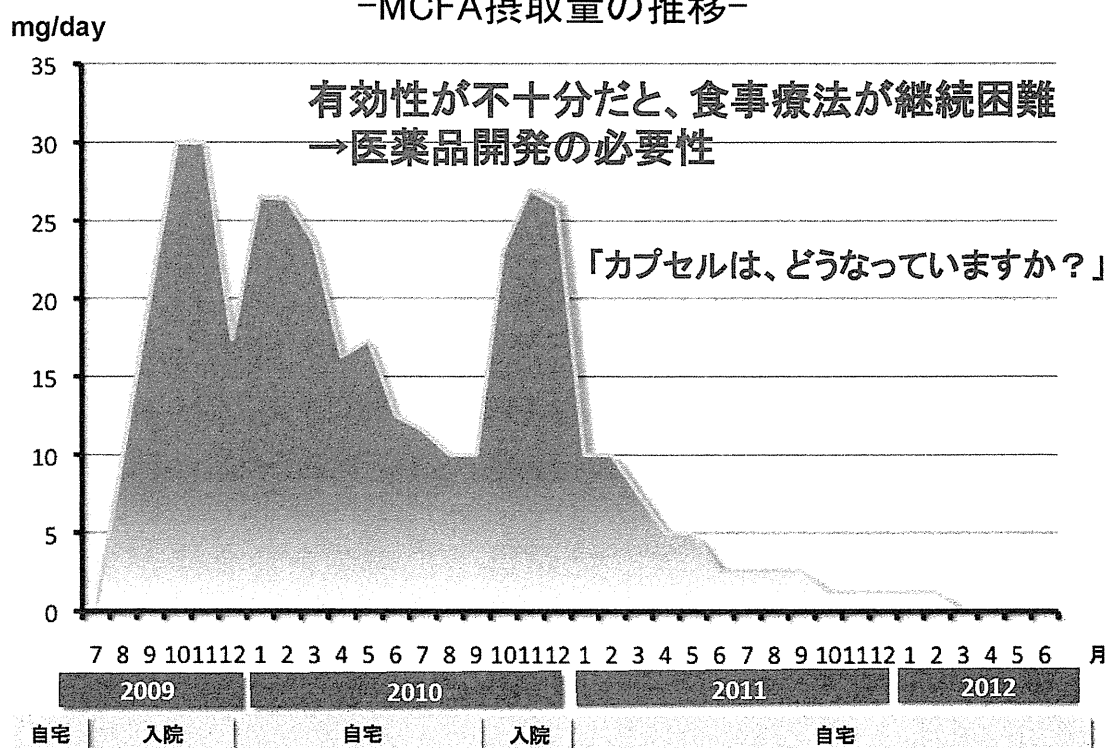
TGCV症例: 59才、男性。 拡張型心筋症と診断されていた。

「今から約3年前、当時、息切れが強くて歩くこともできず、その上、右腕を挙げることも、箸を使うことも難しい状態でした。人は大きなことができなくなるよりも、何気ない日々の行動に支障をきたすことの方が大きな衝撃であり、「不安」も底知れぬ深いものです。原因がわからないというのは「死の宣告」と同じでした。

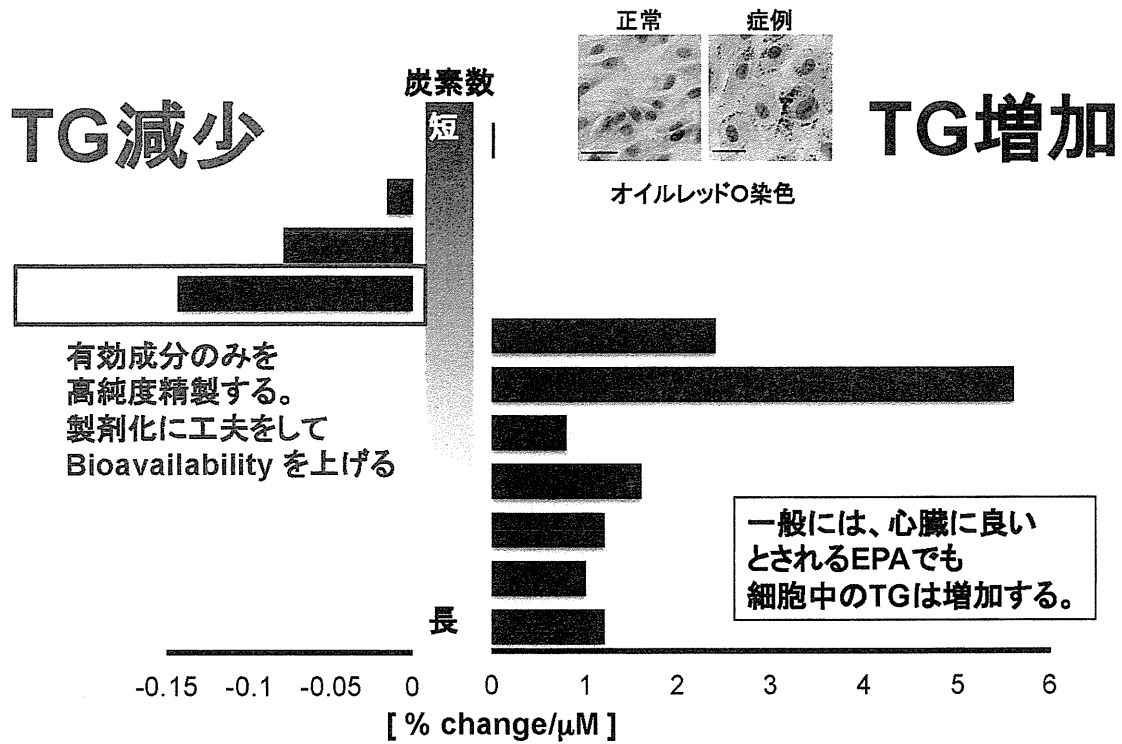
(中略)この病気で苦しんでいる方が私以外にもいらっしゃるとのこと。中には食事療法をしたくてもできない方がいらっしゃる聞いております。

私たちにとって、1日1日の時間の経過は、筋肉の衰えや病状に影響を与え生死に関わるものです。1日も早く「薬の認可」がおきることを祈るばかりです(後略)。

TGCV症例: 44才、女性。食事療法の問題点 -MCFA摂取量の推移-



各種脂肪酸の細胞内TG減少効果 -TGCV症例由来皮膚線維芽細胞による解析-

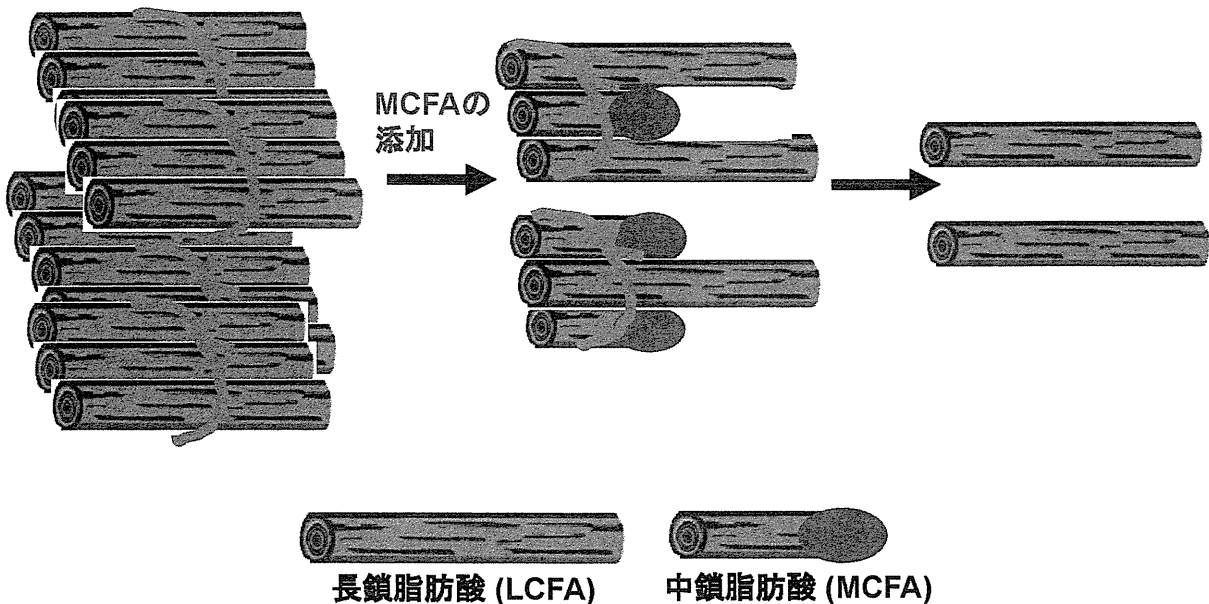


細胞内中性脂肪減少のメカニズム -キメラTG形成と加水分解促進-

中性脂肪の異常蓄積

キメラTGの形成

加水分解の促進





安全性に関する非臨床試験

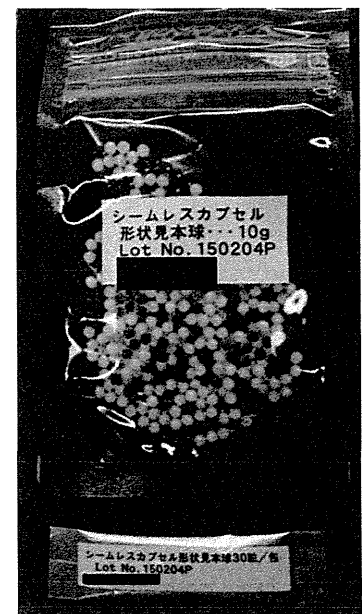
-First-in-human studyに必要な試験をすべて終了-

	試験名	結果
安全性薬理試験	中枢神経系に及ぼす影響	影響なし
	心血管系に及ぼす影響	影響なし
	呼吸器系に及ぼす影響	影響なし
	hERG細胞/ 予備試験	影響なし
	本試験	影響なし
反復毒性試験	ラット4週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験	無毒性量 1000mg/kgを超える
	イヌ4週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験	無毒性量 1000mg/kgを超える
遺伝毒性試験	Ames(復帰突然変異)/ [redacted]	陰性
	Ames(復帰突然変異)/ [redacted]	陰性
	染色体異常/ [redacted]	陰性
	ラット小核 用量設定 本試験	骨髄増殖 抑制なし 陰性

15

試験物(治験薬コード: CNT-01)の概要

- ① 画期性と市場における位置付け
 - 大地の恵み、母の恵みの栄養成分を主成分とする。
 - 廉価で、安全性が高い。
 - 特殊な製剤化により、Bioavailability を上げることに成功。
- ② 調達法
 - 大阪大学医学部附属病院・薬剤部で原薬を製造し、カプセル化を外注し、大阪大学医学部附属病院・薬剤部で包装を行う
- ③ 製造元または供給元の名称
 - 大阪大学医学部附属病院・薬剤部
- ④ 品質
 - 治験薬GMP



(30カプセル/包)

知財権: 用途特許: 優先日 2011.8.26,
PCT/JP2012/071594
発明者: 代表研究者、分担研究者ら。
測定法特許: 優先日 2013.10.30
発明者: 分担研究者、代表研究者ら。

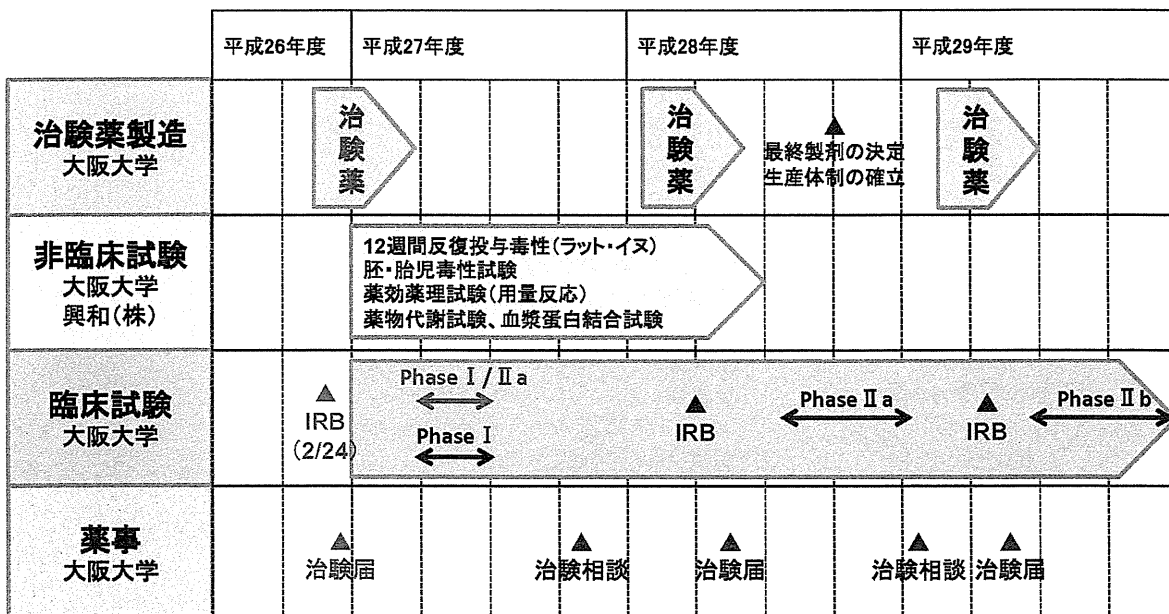
16

First-in-human 臨床試験の概要

- 第I/IIa相試験
- 試験デザイン: 反復投与、非盲検、探索的試験
- 対象疾患: 特発性TGCV(6例)
- 評価項目:
 - ✓ 主要評価項目: 安全性
 - ✓ 副次評価項目: 有効性指標の探索(BMIPPシンチなど)
 - ✓ 薬物動態: 薬物の血中濃度
- 治療計画: CNT-01 500mgを、1日3回、毎食後、14日間反復投与
- 研究機関: 大阪大学医学部附属病院
- 目標症例数: 6例試験の準備状況:
 - IRB 審議中、3月末までに治験届提出予定

17

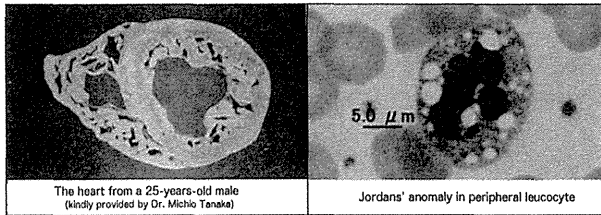
開発スケジュール(ロードマップ)



18

グローバル展開：国際レジストリーとシンポジウム

International Registry Study of Neutral Lipid Storage Disease (NLS) / Triglyceride Deposit Cardiomyopathy (TGCV) and Related Diseases



Registry Home
What is NLS/TGCV study
Steering Committee Members

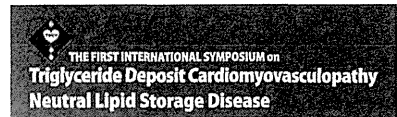
Contact Us to Register

運営委員会メンバー

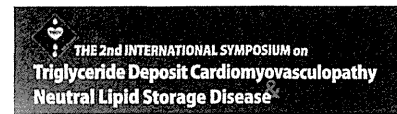
- Austria:** Rudolf Zechner
China: Yun Yuan
France: Pascal Laforet, Karim Wahbi, Robert Salvayre, Ann Negre-Salvayre
Italy: Marcello Arca, Daniela Tavian, Elena Pennisi, Corrado Angelini
Japan: Ken-ichi Hirano, Kuniyoshi Kobayashi, Shu-Ping Hui
Netherlands: Matthijs Hesselink
UK: Rita Horvath
USA: Salvatore DiMauro, Sean M. Wu, Rosalind A. Coleman

Management for eCB system: Takako Jyouno

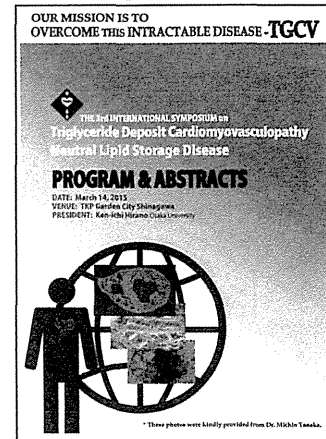
2011 Kyoto



2013 Osaka



2015 Tokyo (明日、開催)



CNT-01の適応となりえる疾患

中鎖脂肪酸の適応疾患

外科的疾患

乳び胸

神経内科的疾患

てんかん

消化器疾患

潰瘍性大腸炎
クローン病
小腸広汎切除

リンパ管拡張症

代謝分類の適応疾患

- 長鎖脂肪酸代謝能低下
CD36欠損症、
カルニチン欠乏症、
長鎖脂肪酸β酸化障害
- 長鎖脂肪酸＋糖代謝能低下
CD36欠損症
糖尿病
糖原病I, III
シトリン欠損症
- 長鎖脂肪酸組織蓄積症
DM(糖尿病)
GSD(糖原病)
LPL欠損症

慢性腎不全

糖尿病

認知症

(宝塚市立病院
小児科 長坂博範先生
よりご提供)

-希少疾患からcommon diseaseまで-