

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: 神経細胞死拡散を抑制する脳梗塞及び虚血性細胞死疾患の革新的治療薬
プロジェクトリーダー	: (株)PRISM BioLab
所属機関	: (株)PRISM BioLab
研究責任者	: 植田弘師(長崎大学)

### 1. 研究開発の目的

脳卒中は先進国での死亡原因の第三位、寝たきりの原因では第一位を占める。主な治療薬である tPA は発症後 4.5 時間以内の使用に限られ、また出血のリスクがあるため新たな治療薬が望まれている。研究責任者らは神経細胞培養液から神経細胞死を抑制するプロサイモシン  $\alpha$  (PT $\alpha$ ) を同定し、脳梗塞モデル動物で発症後 4 時間を超えても有効な脳保護作用を示し、さらに PT $\alpha$  の 6 アミノ酸部分配列にも同様の活性を確認し、出血リスクの少ない治療薬開発の可能性を見いだした。ペプチドの生体内不安定性を回避するため、(株)PRISM BioLab のペプチド模倣創薬技術を用いて PT $\alpha$  とその 6 アミノ酸部分の構造等を参考にして、低分子化合物をデザイン・合成し、脳梗塞および虚血性細胞死に対する治療薬や脳血管障害保護薬を開発することを目指す。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

目標: PT $\alpha$  および活性ペプチドに比べ、安価で安定なペプチド模倣低分子化合物による脳梗塞および虚血性細胞死疾患や脳血管障害保護の革新的治療薬を開発することを目指す。

実施内容: PT $\alpha$  の虚血性細胞死抑制効果を示す  $\alpha$  ヘリックス模倣非ペプチド性低分子化合物をデザイン・合成する。(株)PRISM BioLab) 網膜虚血モデル・脳梗塞モデルにおける虚血性細胞死抑制効果・脳血管障害保護効果を評価する。(長崎大)

達成度: 14 化合物を合成、11 化合物を活性評価に供した。疾患モデル動物における活性(目標有効用量: 網膜虚血 1pmol/eye、脳虚血 1~10mg/kg(iv)、目標有効治療時間: 虚血後 1~5 時間)、tPA との併用による虚血性脳血管障害保護効果(目標有効用量: 1~10mg/kg(iv)) で評価基準を満たす非ペプチド性低分子化合物を見いだした。

研究開発目標	達成度
① PT $\alpha$ の虚血性細胞死抑制効果を模倣する非ペプチド性低分子化合物のデザイン	① PT $\alpha$ の活性ペプチド配列の $\alpha$ ヘリックス部位の 4 アミノ酸残基を模倣する非ペプチド性低分子化合物を(株)PRISM BioLab が有する独自の骨格からデザインした。3 種の骨格に各官能基を有する 35 種の置換基を導入した 56 種の構造を解析した。初期デザイン化合物から目標値を凌駕した化合物が複数得られ、デザインの有効性が示された。(達成度 120%)
② 非ペプチド性低分子化合物の合成および高	② 初回のデザインから選択された計 14 化合物

<p>純度化合物の合成と合成法の検討</p> <p>③ 合成低分子化合物の虚血性細胞死抑制効果の活性評価</p> <p>④ PT<math>\alpha</math>の虚血性細胞死抑制効果を模倣する非ペプチド性低分子化合物の特許化</p>	<p>を合成し、11 化合物を活性評価に供した。初期の合成化合物群から高次評価の活性評価基準も十分に満たす高活性化合物を見いだした。早期に活性目標を達成したため、今後のステージアップに向け、高活性化合物の再合成と大量合成に適した合成法の改良を実施した。(達成度 120%)</p> <p>③ 合成化合物群から脳保護作用を有する化合物を同定した。その作用は虚血性脳血管障害と tPA 誘発性副作用である脳内出血の抑制作用を有しており、PT<math>\alpha</math> およびその関連ペプチドと類似する神経保護作用、脳虚血誘発性血管障害の改善を示すことが明らかとなった。保護作用機構として脳血管組織の血液脳関門破綻に関わるマトリックスメタロプロテアーゼ活性化抑制が重要な作用点であることを解明した。(達成度 100%)</p> <p>④ 種々の骨格・置換基を有する<math>\alpha</math>ヘリックス模倣非ペプチド性低分子化合物を(株)PRISM BioLab が有する独自の骨格からデザイン・合成し、高活性化合物が複数見いだされた。周辺化合物の活性評価を実施し、活性発現に必要な基本構造を明らかにした後、特許出願を行う。(達成度 50%)</p>
---	---

## ②今後の展開

脳梗塞治療において有用である tPA は、その脳出血リスクから発症後 4.5 時間以内の使用に限られている。リスク低減に脳保護薬エダラボンとの併用が本邦の臨床現場では行われているが、効果はエダラボン自体の副作用から限定的である。

本事業で見いだされた PT $\alpha$  を模倣する非ペプチド性低分子化合物がモデル試験ではあるが、脳梗塞後期における tPA との併用において出血性副作用を抑制し、障害時の運動協調性低下を治療したことは、血管脆弱性を誘導するプロテアーゼの活性化抑制という作用機構と併せ興味深い。

本成果を展開することにより、革新的な脳梗塞治療薬の創製に繋がることが期待できる。

## 3. 総合所見

PT $\alpha$  の活性ペプチド配列をリードとして、網膜虚血傷害、虚血再灌流による脳傷害に対する効果および tPA の副作用防止作用を示す、非ペプチド性の高活性化合物を短期間で見出した。さらに、高次評価のための高活性化合物の大量合成法の検討にも着手し、本課題の目標を超える成果が得られた。以上により低分子の新規脳梗塞治療薬創出の可能性を示したことは大いに評価できる。

今後は、本課題研究の成果をベースに、実用化に向けた更なる創薬開発のステージアップを期待する。