

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	: トロンボモジュリン由来新規ペプチドによる骨髄移植後合併症の新規予防注射薬の開発
プロジェクトリーダー	: 旭化成ファーマ(株)
所属機関	: 旭化成ファーマ(株)
研究責任者	: 池添隆之 (高知大学)

1. 研究開発の目的

申請者らが見出したトロンボモジュリン(TM)分子由来新規血管内皮保護ペプチドの薬効・安全性、および最適・合成・製剤化に関する研究開発を行う。

本ペプチドの薬効・安全性は、免疫抑制剤による内皮障害モデル、血管透過性亢進モデル等の移植後合併症マウスモデルで評価する。投与量は血漿中での安定性を確認して設定する。

活性発現に重要な構造を特定しアミノ酸変換による活性増強を検討するとともに、大量合成方法や製剤化に向けた問題点を洗い出し、バックアップ化合物を準備しておく。

2. 研究開発の概要

①成果

TM 分子由来新規血管内皮保護ペプチドの大量生産方法を確立するとともに、骨髄移植後合併症を反映した複数の動物モデルを用いて本ペプチドの薬効を確認することができた。本ペプチドの活性発現に重要と考えられる構造を絞り込むことができた。これらの情報を元に今後は非臨床試験に向けた準備を検討したい。

研究開発目標	達成度
①新規血管内皮保護ペプチドの大量生産方法の確立	①複数の方法を検討し、動物実験可能なレベルでの大量生産方法を確立し、大量調製を実施した(達成度 100%)。
②免疫抑制薬誘発血管内皮障害マウスモデルでの本ペプチドの薬効を証明する。	②免疫抑制剤による内皮障害マウスモデルで、本ペプチドの薬効を証明することができた(達成度 100%)。
③骨髄移植後合併症を反映した複数の動物モデルでの薬効評価	③類洞静脈閉塞症候群(SOS)モデルを構築し、本ペプチドの SOS 発症予防効果を確認することができた(達成度 20%)。

②今後の展開

本ペプチドの非臨床試験データを揃えるとともに GMP 製造方法を確立させることが必要である。血管内皮細胞障害が起因となって発症する疾患に対する予防/治療薬、特に骨髄移植後合併症の予防/治療薬として開発を目指し、医療に貢献したい。

3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

GVHDモデルの評価は、本PJ終了時点では未達であったが、系の安定化を図り試験を継続している。骨髄移植の合併症の1つである類洞静脈閉塞症候群(SOS)モデルを構築して、開発ペプチドとしたE5の発症予防効果を確認している。DIC適応で製品になっている組換え型トロンボモジュリン(TM)は抗凝固作用と血管内皮細胞保護作用を有しているが、TMのエピトープ由来ペプチドE5は血管内皮細胞保護作用のみを有すること、開発可能な血中動態を示すことから、血管内皮障害に起因する疾患への臨床応用が期待でき、次のステージへの応募も可能と思われる。一方、TMの抗凝固作用機序は十分解明されているが、E5と共有する血管内皮細胞保護作用の機序は解明されていない。内皮細胞受容体からのシグナル伝達機構の解明などが待たれる。