

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
産学共同促進ステージ ハイリスク挑戦タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 立体構造規制ペプチド (マイクロ抗体) VEGF 阻害 NME の短期創出
プロジェクトリーダー	: インタープロテイン株式会社
所属機関	: インタープロテイン株式会社
研究責任者	: 藤井 郁雄 (大阪府立大学)

1. 研究開発の目的

既承認薬のベバシズマブ (アバスタ)は、動物細胞により製造される遺伝子組み換え型の抗体医薬であり、投与量も多く、遺伝子組換え生産コスト高が一つの大きな医療課題である。本研究開発の目的は、VEGF-A に高活性で結合し、VEGFR2 との相互作用を阻害する立体構造規制ペプチド (マイクロ抗体)NME を創出し、本計画期以降に非臨床・臨床試験を実施し、ベバシズマブより安価に合成でき、一人当たりの医療コストを引き下げ、且つ、在宅自己注射も視野に皮下注射製剤を創出することであり、結果として術後アジュバント療法までの広範な適用が可能な新薬を普及させることである。さらに、本マイクロ抗体技術の他の標的への応用拡大の feasibility を確固たるものにするのである。

2. 研究開発の概要

①成果

- 目標: VEGF に強力的に結合する M49 ペプチドを基に M49 の改良により医薬候補化合物の創出を目指す。さらに、M49 と異なり、VEGF と受容体との結合を阻害する新規ペプチドを探索する。
- 実施内容: M49 と v108 ペプチドとを結合させた二価点結合ペプチドを合成した。また、VEGF 受容体溶出によるペプチドの選別や酵母表層提示ライブラリーによる1分子・1細胞スクリーニングシステムを活用して新規ペプチドの探索も実施した。
- 達成度: 二価点結合ペプチドでは、目論見通りの生物活性が得られた。また、4 種類の新規ペプチドを取得したが、期間内に十分な生物活性評価は、なし得なかった。

研究開発目標	達成度
① VEGF 阻害マイクロ抗体最適分子のスクリーニング	① ベバシズマブ溶出あるいは VEGF 受容体溶出による選別、酵母表層提示ライブラリーによる1分子・1細胞スクリーニングシステムを活用して新規ペプチドの探索を実施。M49 を活用した二価点結合ペプチドを合成。達成度: 100%
② 探索的安全性試験・探索的薬物動態試験・物理化学的性質評価試験などを使用するためのマイクロ抗体の調製	② 探索的薬物動態試験に使用するためのマイクロ抗体を 200 mg 調製した。達成度: 25%
③ in vitro 評価、in vivo 評価の実施	③ 4 種類の二価点結合ペプチドおよび新規有望ペプチド (2nd-001, 2nd-411, 20RC-R4-1, 12RC-2-1)の HUVEC 増殖抑制作用を検討した。LS174T および HT-29 を用いて皮下移植モデルを構築した。達成度: 50%

<p>④ 探索的安全性試験・探索的薬物動態試験・物理化学的性質評価試験を実施する</p> <p>⑤ 医薬候補分子の決定</p>	<p>④ マイクロ抗体の in vivo PK 試験を実施した。静脈内投与、腹腔内投与による血中クリアランスを確認した。達成度:50%</p> <p>⑤ 全クライテリアに基づく実験が間に合わず、医薬品の候補となり得るマイクロ抗体の創出に至ったがその最終決定には至っていない。達成度:0%</p>
---	---

②今後の展開

医薬候補分子取得を計画に定めた10項目のクライテリアに基づき、既に得られた二価点マイクロ抗体の研究開発を自社および大阪府立大学のリソースで継続する。ここでの課題はサンプルの大量調製であり、外注を中心に速やかに実施できる体制を構築することである。但し、知的財産化は、血管新生阻害抗がん剤のオンコロジーの未来予測に基づき判断したい。

3. 総合所見

概ね期待通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

目標とする阻害活性の強い VEGF 結合ペプチドを合成することはできたが、候補の取得が予定より遅れたため、期間内に医薬品候補としての安全性等の十分な検証をするには至らなかった。しかし、今回開発したペプチドの新たなスクリーニング法はユニークで、ペプチドに関する創薬技術の一つとして幅広い応用が期待できる点は評価できる。

今後はターゲットを VEGF にとらわれず、今回開発した新しいスクリーニング技術を製薬企業と連携し、新しい治療薬の開発に着手することが望まれる。