

# 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : (株) イムノフューチャー

研究責任者 : (財) 微生物化学研究会 野本明男

研究開発課題名 : ポリオウイルスペプチドを利用した中枢神経系特異的なドラッグデリバリーシステムの開発

## 1. 研究開発の目的

ポリオウイルス (PV) はヒトの中枢神経系に向性を持つプラス鎖一本鎖 RNA ウイルスである。研究責任者らは、その血液脳関門 (BBB) 透過の分子機構として、PV が脳血管内皮細胞に存在するトランスフェリン受容体 (TfR) に結合し、トランスサイトシスによって中枢神経系へ運ばれること、PV の細胞侵入時には、PV の特定の部位が受容体認識に関与することを見出し、受容体側のペプチド配列、さらにこの配列を認識する PV 粒子表面上のペプチド (PV ペプチド) を同定した。このシーズを基に、良好な BBB 透過性を有し、安定で安全なペプチドの最適化を行い、中枢神経系をターゲットとした新たなドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発を目指す。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

BBB 透過に関わる TfR に結合する無毒化された PV 表面ペプチドから実際に TfR への結合活性をもち、BBB 透過活性を有するペプチドを見出した。この知見に基づき、TfR に結合し、脳血管内皮細胞、さらに中枢神経系内に取り込まれる為に必要な最小限のペプチド配列を同定した。当該ペプチドを調整し、*in vitro* での TfR 結合能、BBB 透過性、安定性と安全性 (初期的な *in vivo* での安全性の確認を含む) を検討した。また、当該ペプチドの効率的な大腸菌による生産方法を開発した。

さらに、技術的優位性、新規性の調査を行って、得られた成果に関し特許出願を行うとともに、市場性、製薬会社の研究開発動向等を調査して、本 DDS 技術にニーズがあることを示した。

### ②今後の展開

DDS としての開発のため、得られた PV ペプチド-1 を用いて、さらに個体での安全性の精査、体内動態試験、モデル薬剤を用いた検討等を実施の予定である。得られたデータを利用し、出願特許の強化を行うとともに、中枢神経系疾患治療薬、診断薬の研究開発を実施している製薬企業、診断薬企業等との提携の可能性を検討する計画である。

## 3. 総合所見

一定の成果が得られている。PV における BBB 透過ペプチド配列を同定し、その透過活性を明らかにしたが、アミノ酸残基数を目標まで削減することは及ばなかった。また、より選択的なペプチド鎖と送達システムの構築に焦点を絞り込む必要があると考えられる。

今後、致死量だけでなく脳の機能を考慮した安全性 (一般薬理試験) の検証が必要であり、早期の検討が必要である。