

実施企業名:株式会社 プロテイン・エクスプレス

研究課題名:プロレニン活性化阻害ペプチドによる微小血管障害治療薬の開発

1. 研究の概要

血中では不活性と考えられてきたプロレニンは、プロレニン受容体と結合することにより前駆体構造のままレニン活性を示し、組織周辺のレニン・アンジオテンシン系(RAS)を活性化する。更に、プロレニン受容体の情報伝達を介して各種臓器に障害を惹起し、ひいては生活習慣病へ繋がると指摘されている。ACE 阻害薬などの RAS 薬剤は臓器保護作用を有することが分かってきたが、我々の知財である『阻害ペプチド』は、プロレニンの活性化を阻害し、且つプロレニン受容体を介した情報伝達経路を阻害する効果が示されており、RAS 薬剤に比し、より強い臓器保護作用を示す薬剤となり得る。本研究では糖尿病性腎症などの臓器障害の治療を目的として、阻害ペプチドによる医薬品の開発を行う。更に、上記疾患の診断を目的としたプロレニン診断薬を開発する。

2. 研究目標の達成状況と実用化への展望

当初の研究目標に対し一定の成果が得られ、実用化の可能性がある。

研究目標の達成状況

| 研究目標 | 達成状況 |
|--|---|
| ヒトプロレニンとプロレニン受容体との作用を阻害する『阻害ペプチド』配列の最適化 | 岐阜大リソースの評価系の検証結果をふまえ、自社においてプロレニンとプロレニン受容体の蛋白質相互作用を確実に押えた評価系を確立したが、プロレニンとプロレニン受容体の結合が阻害ペプチドによって十分に阻害されないことが示された。 |
| 阻害ペプチドの病態モデル動物での薬効薬理実験 | 病態モデル動物を用いた既知阻害ペプチドの POC の確認を行ったが、十分な治療効果が確認できなかった。 |
| プロレニン受容体発現細胞株の探索と、プロレニン受容体を介した細胞内情報伝達経路の解明 | プロレニン受容体は多くの細胞・組織に普遍的に発現していることが判明した。また、プロレニン受容体のプロセッシングによる細胞外への遊離と病態との関連性に関して新知見を得た。 |
| プロレニンによる臓器障害の発症機序及び阻害ペプチドの病態改善機序の解明 | サンドイッチ ELISA によるプロレニン定量系を確立した。糖尿病患者及び糖尿病で腎症を併発した患者の血液サンプルを測定・診断できるレベルまで研究開発が進んだ。 |
| 阻害ペプチドの毒性試験及び体内動態試験の実施 | 血液中濃度測定のための EIA 測定法の構築検討を行ったが、阻害ペプチドの十分な効果を確認できなかったため、本格的な実験には至らなかった。 |

採択企業における実用化への展望

本研究で得られた成果を利用して、既にプロレニン測定受託サービスを開始している。今後は、プロレニン受容体について更なる研究開発を進め、新たな治療薬・診断薬の実現を目指すとしている。

3. 総合所見

(総合)

当初の研究目標に対し一定の成果が得られ、実用化の可能性がある。

本研究では、プロレニン活性化阻害ペプチドを用いた糖尿病性腎症など臓器障害の治療薬の実現を目指した開発が行われた。しかし、阻害ペプチドによる阻害活性を得ることができず、当初の目標達成には至らなかった。しかし、研究期間中に設定された研究項目から幾つかの重要な成果が得られている点は評価に値する。当初の目標の実用化は難しいと考えられるが、研究期間中に明らかになった知見により試薬・診断薬の分野における実用化の可能性があるので、引き続きの研究開発を期待したい。

(詳細)

プロレニン活性化阻害ペプチドの開発は、大学リソースのプロレニン活性化阻害ペプチドによる作用点阻害が *in vitro* および *in vivo* にて見出されず、目標達成には至らなかった。一方、研究期間中に設定した新たな研究項目において、プロレニン測定法の開発、プロレニン受容体抗体の取得が行われており、試薬・診断薬開発への展開の可能性が得られたことは評価される。

本研究に関連して、数件の特許が出願されており、今後も特許の出願予定がある。今後の研究成果において特許性があると判断されるものについては積極的に特許化を進めてもらいたい。

プロレニン活性化阻害ペプチドの実用化に関しては見通しが明るくないと考えられるが、プロレニン測定法の開発や、プロレニン受容体抗体を用いた診断薬の分野では実用化の可能性があると考えられる。また、本研究が対象とするプロレニン - プロレニン受容体のシグナル伝達と、代謝に関わる疾患などとの関係については未解明な点が多いため、今後の研究の進展により、新たな実用化の芽が出ることも期待できる。解決すべき課題は多く残されているが、更なる基礎研究の継続と、実用化に向けた取り組みが期待される。

本研究では、内因性プロレニン受容体の分布やプロセッシング機構、病態との関連などの新たな基礎的知見が得られた。これらの成果は基礎科学の進展に寄与するものであると共に、将来の抗体医薬品など新規治療薬開発などへ貢献できる可能性がある。多様な可能性を持つ研究であるため、引き続きの研究開発を期待したい。