

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 | : C1q 補体活性抑制による SLE 治療薬の開発 |
| プロジェクトリーダー | : (株)エム・エム・ティー |
| 所属機関 | : (株)エム・エム・ティー |
| 研究責任者 | : 富田哲也(大阪大学) |

1. 研究開発の目的

SLE は、自己免疫疾患の代表的な難病疾患と考えられている。現在、ステロイド薬、免疫抑制薬などを用いる薬物療法を中心に治療が施されているが、これらは SLE の症状に対する対症療法でしかなく、SLE を根治させることはできない。また、これらの治療法での副作用について、臨床で大きな問題にもなっている。我々は、IgG と C1q の結合を阻害する能力を有する、C1q 由来の新規 6 残基アミノ酸配列を有するペプチドを発見した。本ペプチドを用いて、補体の活性化を抑制することにより、SLE や関節リウマチなど、免疫複合体の形成による補体系の活性化が主たる原因の一つとされてきた疾患に対する治療薬を開発することを本研究開発の目的とした。

2. 研究開発の概要

①成果

まず *in vitro* での抗補体活性能を検証するため、ELISA を用いた阻害活性の検討を実施し、ペプチドにより IgG と C1q の結合が濃度依存的に阻害されることを確認した。その後、*in vivo* での抗補体活性能を検証するため、免疫疾患病モデルとして関節炎モデルに本ペプチドを投与し、血清を採取し、補体成分の測定を実施した。併せて、関節滑膜組織を採取、RT-PCR 法を用いて炎症性サイトカインの発現を検討した。その結果、補体成分の増加の抑制、関節局所における炎症性サイトカイン発現の抑制等、期待通りの薬理作用を示した。一方で薬物動態試験においては、体内投与後、血中移行後の血中からの消失が非常に早く、ペプチド自体の安定性に関して検討する必要があることが明らかとなった。

②今後の展開

本課題で新たに発掘したシーズを育成するために、本ペプチドの体内での分解耐性を向上させる研究を実施したいと考えている。ペプチドに修飾を施す等、ペプチド自体の安定性を高めるような工夫を行い、その上で病態モデルを用いた動物実験を実施したい。本課題では 1 年間という短期間であったため SLE の自然発症モデルを用いた検討は不可能であったが、ペプチド自体の安定性を改善した後は、NZB/NZWF1 マウス等の SLE 自然発症モデルを用いた腎炎症状の発現や抑制に関する研究や、関節炎モデルを用いた関節炎抑制効果に関する研究を実施したい。長期モデルでの試験を実施している間に GLP レベルでの毒性試験を実施し、3 年後には臨床研究に着手したいと考えている。

3. 総合所見

計画されていた実施項目はほぼ実施されており、ペプチドがヒトとラットの補体に同じように作用することが明らかになったことや、ペプチドを投与した関節炎モデルラットの骨髄細胞は破骨細胞形成能が有意に抑制されているということが判明した点は評価できる。最も重要な点は、ペプチドの安定性に問題があることが判明した点である。

今後は、ペプチドとIgGの結合強度の新たな測定法の検討、生体内での抗補体活性の詳細な検討、安定性の検討、抗補体活性以外の作用の存在の有無とそのメカニズム解明等、さらなる検討が必要と考えられる。