

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	: 敗血症に伴う肺水腫を改善する薬剤の開発
プロジェクトリーダー	: (株)新日本科学
所属機関	: (株)新日本科学
研究責任者	: 日臺智明 (日本大学)

1. 研究開発の目的

敗血症は全身に波及した細菌感染症であり、死亡率は7割と高いにも関わらず、有効な治療法は確立していない。その主要な死因は、肺血管内皮細胞の透過性亢進、それに伴う血管外への水分漏出による肺水腫である。

研究責任者は循環血中のタンパク質の一部を切り出したペプチド(F9-AP ペプチド)に、血管内皮細胞の細胞間接着を強化し、血管透過性を抑制する作用があることを世界的に初めて見出した。更に、当該ペプチドを敗血症モデルマウスに静脈内投与したところ、肺水腫症状の速やかな改善を確認した。

本課題では F9-AP ペプチドについて、共同研究企業において、その安全性を確認し、大学において臨床応用に向けて動物疾患モデルを構築し、必要な有効性等のデータを取得する。

2. 研究開発の概要

①成果

F9-AP ペプチドの安全性評価に関して、マウスで薬効を発現する投与濃度の 10 倍濃度の F9-AP ペプチドをラットに 3 日間連続で静脈内に投与し、血液学的検査等の全評価項目(下表の③の成果を参照)において、明らかな毒性変化は雌雄ともに認められなかった。

薬効評価のため、細菌毒素 LPS 等の静脈内投与により、肺水腫を引き起こすマウスモデルを構築し、血中酸素飽和度を測定した。本モデルを用いて、F9-AP ペプチドの新たな機能として、低酸素耐性を発見し、特許出願予定である。なお薬効の Primary endpoint に設定していた、血中酸素飽和度の早期回復は観察されなかったが、肺湿重量を評価するマウスモデルでは薬効が確認されていることから、F9-AP ペプチドの薬効を確認しやすい動物モデルの構築は重要と考える。またメカニズム研究においては、脂質の細胞内分布との関係から血管内皮細胞の水透過性に関して、脂質ラフトの関与を発見し、特許出願している。

研究開発目標	達成度
① 血中酸素濃度による薬効評価	① 生命予後の改善は認められたが、酸素飽和度の有意な改善は得られなかった。
② F9-AP の細胞内情報伝達の解明	② F9-AP は細胞膜上の脂質ラフトの形成を阻害し、eNOSの発現様式を変えることを発見した。
③安全性試験	③ 薬効を発現する薬物投与濃度の 10 倍濃度となる薬物量を 3 日間反復して静脈内投与し、明らかな毒性変化は雌雄ともに認められなかった。
④事業化可能性調査	④ 市場性、特許(先行技術)調査を実施の上、開発戦略を策定した。その結果、非臨床試験から臨

	床試験へのブリッジングに配慮した対象疾患(軽度の DIC 等)やエンドポイント(血中酸素飽和度の早期回復等)の設定が、肺水腫治療薬の開発において重要な課題であることを確認した。本研究開発を通して得られた新たな発明に関して特許出願を行った。
--	---

②今後の展開

ヒトに外挿しやすい動物モデルでの薬効確認方法につき、検討を継続し、肺水腫治療薬として開発可能性を模索する。開発ペプチドの新規用途特許に関しては、特許化の手続きを継続し、ヒト由来ペプチドを含めた権利化に努める。現状確認できている薬効(LPS 投与マウスモデルにおける肺湿重量の増加を抑制する作用や生命予後の改善)に加えて、異なる動物モデルでの薬効(塩酸投与ハムスターモデルや LPS 投与ウサギモデルにおける血中酸素飽和度の改善や生存率の改善等)を確認できれば、早期臨床応用に向けて、助成金を確保し、開発を加速させる。なお、開発候補品に関する物質特許の出願は完了しており、関連試験データも得られていることから、本開発候補品に興味を持つ製薬企業があれば、導出を検討する。

3. 総合所見

当初目標の、「血中酸素濃度による薬効評価」、「F9-AP の細胞内情報伝達の解明」および「安全性試験」は、いずれも一定の成果は得られており、イノベーション創出が期待される。しかし、本課題の中心である「臨床適用に向けて必要な有効性等のデータの取得」について未達である。今後は、臨床に即応したモデルあるいは明確に救命効果の見られるモデルを開発し、それをを用いた評価が必要と思われる。

F9-AP は、興味深い活性のあるペプチドであり、今後の研究の進捗とその可能性に期待したい。