

平成 19 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名:アスピオファーマ株式会社

研究リーダー所属機関名 :大阪大学

課題名:心不全に対する低分子化合物によるリモデリング促進因子制御

1. 顕在化ステージの目的

心不全治療の新規薬剤の開発として、我々は心不全で発現するPN-1 という蛋白質に注目し、それを阻害することによって、慢性期の心拡大や心機能悪化を抑制できることを確認している。今回の目的は、PN-1 の作用を阻害する低分子化合物を網羅的に探索してPN-1 受容体拮抗薬などをクローニングすることである。そのためにはPN-1 が充分量精製することが必要であるため、PN-1 蛋白質の精製がさしあたりの目的であるといえる。

2. 成果の概要 ※研究実施者の完了報告書より抜粋

○大学の研究成果

まずは、昆虫細胞 Sf-9 を用いて、バキュロウイルスにPN-1 遺伝子を組み込んだうえで感染させ、PN-1 を分泌させる。その上で上清を精製して、PN-1 蛋白質を得る。実際に我々は上記の方法でPN-1 蛋白質を精製したが、蛋白質自体は得ることが出来るものの、十分な細胞剥離活性が定常的に出せないという結果になった。一方、小麦細胞から合成したPN-1 蛋白質は細胞剥離作用を有しており、今後この蛋白質を用いてPN-1 の細胞剥離作用を解明していく考えである。

○企業の研究成果

本来は、大量にPN-1 を大阪大学側で作成し、アスピオファーマでPN-1 を抑制する低分子化合物を網羅的に解析する予定であったが、Sf-9 細胞を用いたPN-1 蛋白質の精製系ではあらゆる改善作業をこころみだが、ついに定常的にPN-1 の蛋白質活性を維持しつつ大量に蛋白質を精製することが、できなかったため低分子化合物の探索は行っていない。今後、小麦細胞を用いたPN-1 蛋白質合成系を改良して、大量にPN-1 蛋白質を精製して同様にPN-1 を抑制する低分子化合物を網羅的に探索する予定である。

3. 総合所見

当初の目標に対して期待したほどの成果は得られなかった。ペリオスチン(PN-1)のタンパク生産はできたが、その接着性のため精製が予想外に難渋した。その結果、期間内に低分子性阻害物質のスクリーニングに至らなかったのは残念である。単離方法などの早期の方向転換が必要であったと考えられる。

しかし、新たな創薬ターゲットとしての可能性はあり、スクリーニング体制を早期に構築されることを期待したい。