



DNW-14017 の概要

課題番号 : DNW-14017

課題名 : 異所性石灰化抑制剤の開発

主任研究者 (Principal Investigator) :

吉子 裕二 (国立大学法人広島大学大学院医系科学研究科)

課題番号 DNW-14017 では、骨基質を構成する蛋白質由来の ASARM (Acidic Serine Aspartic Acid-Rich Motif) ペプチド又はその誘導体を用い、新たな異所性石灰化の治療薬の創製に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

骨基質を構成し、骨代謝、リン代謝に関与する蛋白質 MEPE (Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein) の分解により生ずる ASARM ペプチドは、骨の石灰化を抑制する内在性因子と考えられ、活性体であるリン酸化 ASARM (pASARM) 及びその誘導体は、軟組織の石灰化、即ち異所性石灰化に関与する疾患の治療薬となりうる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

対象疾患は、動脈硬化症、腎不全、糖尿病に伴う異所性石灰化、石灰化沈着性腱板炎、外傷性骨化性筋炎、希少難病である進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP)、乳児全身性動脈石灰化症 (本態全身性動脈石灰化症, generalized arterial calcification of infancy: GACI) など異所性石灰化に関連する疾患。

石灰化のみを抑制する安全性に優れた全身性の異所性石灰化の治療薬 (ペプチド又はその誘導体、注射薬又は点滴薬)

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

- 1) pASARM が骨代謝障害/血管石灰化モデルマウスの骨及び血中に顕著に認められることを確認した。
- 2) pASARM は、*in vitro* において骨細胞 (ラット骨芽細胞/骨細胞) 及び血管細胞 (ラ

ット大動脈平滑筋細胞)の低血清培地にβ-グリセロリン酸又はリン酸水素ナトリウムを添加した環境下で誘導される石灰化を抑制することを確認し、pASARM ポリクローナル抗体は、これらの作用を阻害することを確認した。

また、以下のことを創薬ブースター支援により明らかにした。

3) pASARM が、*in vitro* (胎仔ラット頭蓋骨由来骨芽細胞を用いた石灰化評価モデル) 及び *in vivo* (塩化カルシウム誘導動脈石灰化マウスモデルー局所投与、BMP-2/TGFβ依存性異所性石灰化マウスモデルー局所投与及び静脈内持続投与、ワーファリン誘導性血管石灰化モデルー静脈内持続投与) において、石灰化抑制活性を有することを確認した。また、pASARM 及びその誘導体を作製し、*in vitro* 活性と *in vitro* 安定性 (血中及び溶液中) を確認した。

● 創薬に向けたアプローチ：

1) pASARM の定量系として、ELISA 法を検討中。構築した定量法で、pASARM を静脈内持続投与した時のマウスの血中動態を検討する。

2) FOP、GACI の病態モデルを作製し、pASARM の薬理効果を確認した。

3) pASARM の静脈内持続投与による毒性評価では、マウスにおける 1 週間静脈内持続投与毒性試験を実施し、pASARM は主要臓器・骨に影響を及ぼさないことを確認した。さらに 4 週間静脈内持続投与試験を実施し、各種検査項目に異常はみられないこと、懸念された骨への影響は一部みられたものの毒性学的意義は低く十分な安全域があることを確認できた。

4) 構造の各種改変を実施し、安定性の高い誘導体を得たため、薬効評価を実施している。

● 知財対応：

以下の特許を取得済み。

1) 「リン酸化ペプチドならびに硬組織および／または異所性石灰化抑制剤」(特許 第 5950380 号)

● 最終目標：

最適化した候補ペプチド又は誘導体の取得。

候補物質を用いた POC *in animal* の取得など、創薬コンセプトの証明。

本資料は、創薬総合支援事業 (創薬ブースター) による支援の終了時の情報をもとに作成しています。