



## DNW-16004 の概要

課題番号 : DNW-16004

課題名 : 網膜疾患治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

尾崎 拓 (国立大学法人岩手大学理工学部)

課題番号 DNW-16004 では、網膜視細胞のアポトーシスが関与する網膜色素変性症や網膜神経節細胞のアポトーシスが関与する緑内障に対する治療剤 (点眼、局所投与) の創製に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

ミトコンドリア  $\mu$ -カルパインと Protein X との複合体の形成を阻害する化合物は、 $\mu$ -カルパインを不安定化し、AIF (apoptosis-inducing factor)依存性のアポトーシスを抑制することにより、新たな網膜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 :

網膜視細胞のアポトーシスが関与する網膜色素変性症及び網膜神経節細胞のアポトーシスが関与する緑内障に対する治療薬 (低分子化合物又はペプチド、点眼又は硝子体内投与などの局所投与薬)

- 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) ミトコンドリア  $\mu$ -カルパインが分子シャペロンである Protein X との複合体として存在していること。さらに生体内における生理機能を調べた結果、ミトコンドリア  $\mu$ -カルパインがアポトーシス誘導因子 AIF 依存性の細胞死を誘導すること。
- 2) 経時的に視細胞が変性する網膜色素変性症モデルラットにおいて、ミトコンドリア  $\mu$ -カルパインによる AIF 依存的な細胞死が起こっていること。
- 3) 網膜色素変性症治療薬の開発を目的として、ミトコンドリア  $\mu$ -カルパインの特異的阻害剤の探索を行い、ミトコンドリア  $\mu$ -カルパインとそれに結合する分子シャペロン Protein X との結合を競合的に阻害する新規ペプチド (阻害ペプチド) を創製した。

4) 阻害ペプチドは、点眼によって網膜まで到達し、MERTK 変異及びロドプシン変異を持つ複数の網膜色素変性症モデルラットに対して視細胞保護効果と視機能保持効果を有すること。

- 創薬に向けたアプローチ：

- 1) ウサギに阻害ペプチドを点眼投与することによって、視細胞を含む網膜細胞へペプチドが到達することを明らかにした。

- 2) 大動物の病態モデルであるロドプシンPro347Leu Tgウサギに阻害ペプチドを局所投与し、病態進展の抑制効果をOCT (光干渉断層像、optical coherence tomography)、ERG (網膜電図、electroretinogram) により評価する。投与終了後に網膜切片組織を作成し、網膜変性抑制効果を検証する。

- 3) ミトコンドリア $\mu$ -カルパイン-Protein Xの複合体を精製し、ミトコンドリア $\mu$ -カルパインとProtein Xの結合阻害剤をスクリーニング可能なHTS系を構築する。

- 知財対応：

特許出願済み。

- 1) 「名称：新規ペプチドおよびその医薬用途. 特許第 6183879 号」

- 最終目標：

リード候補ペプチドによる POC in animal の取得。

スクリーニングによる新規リード候補化合物の取得。

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。