



## DNW-24019 の概要

課題名 : 標的分子 X に対する急性肺障害治療ペプチドの探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

阪本 考司 (国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学医学部附属病院)

ステージ: 標的検証後期

### 【標的疾患】

急性肺障害 (ALI)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)

### 【創薬標的】

活性酸素生成分子 X

### 【創薬コンセプト】

活性酸素生成分子 X を選択的に阻害するペプチドが、分子 X の活性化に必須の分子との相互作用を阻害することで、分子 X によるマクロファージのケモカイン産生と好中球の好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) 形成の二つの作用を制御し、炎症増悪のサイクルを遮断する。

### 【ターゲットプロダクトプロファイル】

ALI や ARDS 罹患者に対して単剤又は併用にて利用可能な抗炎症性ペプチド吸入製剤

### 【モダリティの設定】

ペプチド

### 【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 らにより明らかにされている。

- 1) 肺胞内マクロファージにおいて、エンドソームに取り込まれた微粒子による分子 X の活性化を介して、エンドソーム内の活性酸素 (ROS) 濃度を上昇させることにより、炎症性ケモカインの発現を制御することを新たに見出した。
- 2) 分子 X の活性化を阻害する作用が確認されたリードペプチドを、急性肺障害モデルマウスに単回気管内投与することにより、モデルマウスの肺障害を強力に抑制した。
- 3) リードペプチドは、急性肺障害モデルマウスの肺障害組織における NETs の形成

を抑制しており、*in vitro*において好中球からの NETs 放出を直接阻害することも確認した。

#### 【科学的、技術的な優位性】

- ・ リードペプチドは、マクロファージのケモカイン産生抑制、好中球の NETs 形成抑制等、抗炎症作用が *in vitro/in vivo* で確認されている。
- ・ リードペプチドの改変研究が進行中であり、異性体改変物がリードペプチドと比較して高い生体内安定性と同等以上の抗炎症効果を示している。
- ・ ペプチドのスクリーニングに利用可能な①分子 X 活性化分子との結合能、②ROS 産生抑制能、③細胞内局在、④生体内安定性の評価系等を構築済みである。
- ・ 既存の細胞膜透過性ペプチドを凌ぐ性能を示す細胞内透過技術を有し、多様な細胞内移行性ペプチドを本課題に応用可能である。

#### 【支援ステージにおける目標】

リード化合物に対し *in vivo* 薬効用量が 1/10 以下で作用するペプチド構造を見出すこと。

#### 【関連特許】

なし

テーマに関するお問い合わせは下記までお寄せください。

Principal investigator へのお問い合わせはご遠慮くださるようお願いいたします。

(問合せ先)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬事業部

E-mail : id3desk@amed.go.jp