



Hamamatsu University  
School of Medicine

# PAI-1 の Gly397 近傍を標的とした 活性阻害分子の発明

国立大学法人 浜松医科大学

医学部 医生理学講座 教授 浦野哲盟

薬理学講座 准教授 岩城孝行

# 研究の背景



PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor Type 1

機能 血中および血管内皮上の血栓溶解を制御

高 PAI-1 血症

- 脂質異常
- 肥満
- 加齢
- 炎症
- インスリン抵抗性



血栓症  
臓器障害  
(微小血栓による)

機能 腫瘍細胞の増殖と浸潤能増強  
炎症細胞の遊走能増強

PAI-1 発現増強

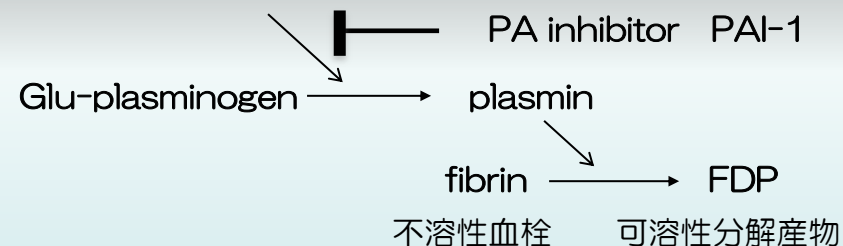
- 腫瘍の悪性度増強
- 炎症反応の増強



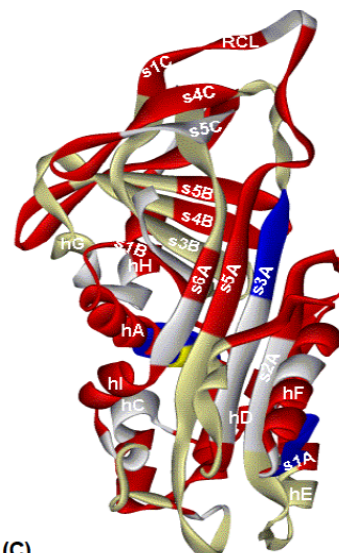
腫瘍増殖・転移  
臓器障害

Plasminogen activator (PA)

tPA, uPA

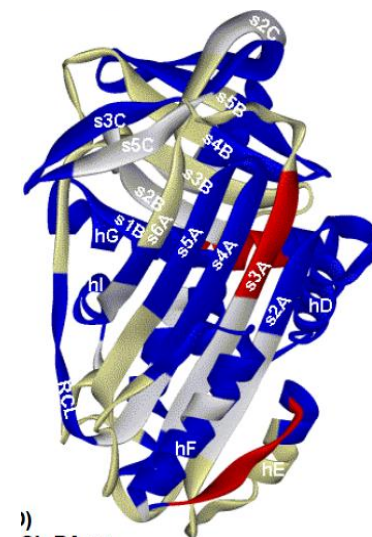


PAI-1 阻害薬  
の必要性 ↑



(c)

活性型



d)

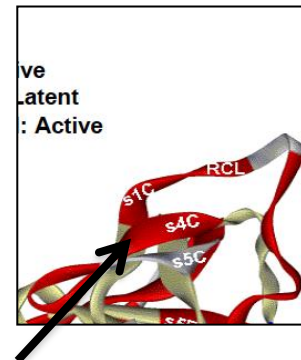
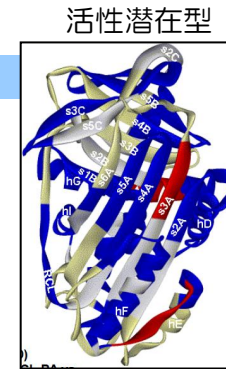
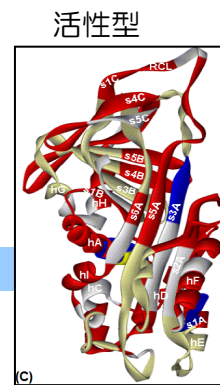
活性潜在型

# 技術の概要



Hamamatsu University School of Medicine

研究者等が同定した世界第3例目の PAI-1 遺伝子欠損症例分子異常を基盤に、変異部位を含む5個のアミノ酸からなるペプチド (FMGQV 配列) が PAI-1 の高次構造を変化させて PAI-1 活性を阻害することを明らかにした。これより、同変異部位近傍と対応する配列部位との結合を阻害する薬剤を開発することにより PAI-1 活性を阻害する事が可能である事が示唆された。



```

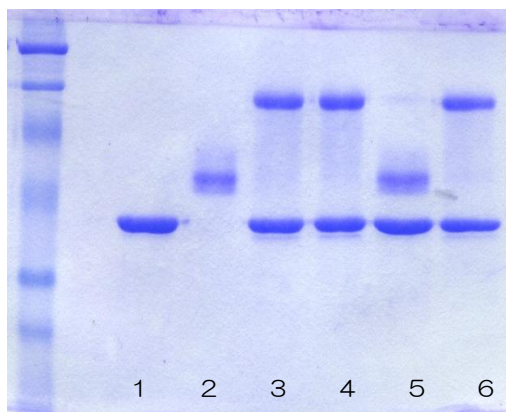
VHHPSPYVAHLASDFGVRVFFQQAQASKDRNNVVFSPYGVASVLAQLQTT 50
GGETQQQIQAAAMGFKIDDKGMAPALRHLYIISTTDAIFVQ 100
RDCLKLVQGFMPHFFRFLFRSTVKQVDFSEVERARFIINDWVKHTKGMISN 150
LLGKGAVDQLTRLVLVNALYFNGQWKTFPPDSSTHRRFLFKSDGSTVSPV 200
MMAQTNKFNYTEFTTPDGHYYDILELPYHGDTLSMFIAAPYEKEVPLSAL 250
TNILSAQLISHWKGNMTRLRLLVLPKFSLETEVDLRKPLENLGMTDMFR 300
QFQADFTSLSDQEPFLHVAQALQVKVIEVNESGTVASSSTAVIVSARMAPE 350
EIIIMDRPFLFVVRHNPTGTVLFMGQVMEP 379
    
```

b sheet 1b

b sheet 2b

高分子複合体形成能に及ぼす影響

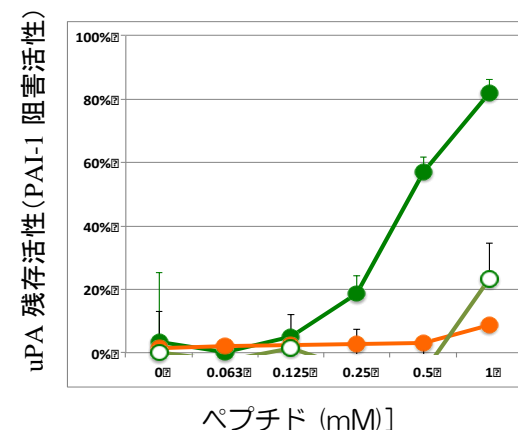
tPA + PAI-1 → tPA-PAI-1 complex



← tPA-PAI-1 複合体  
← tPA  
← PAI-1

1 PAI-1, 2 tPA, 3 cont, 4 solvent 5 peptide, 6 mutant

PAI-1 の uPA 阻害活性に及ぼす影響



測定方法

PAI-1 (5 nM) と候補ペプチドを室温で 10 分間加温後、uPA (2 nM) を加え、更に室温 10 分間加温後 uPA 残存活性を発色基質 S4444 を用いて測定

● : 候補ペプチド  
● : 変異ペプチド  
○ : スクランブルペプチド

# 想定される用途、産業上のメリット



Hamamatsu University School of Medicine

- 本ペプチドによる血栓症予防薬開発
- 標的領域に対するペプチド以外の医薬開発
- 癌に対する治療薬開発

# 企業への期待



Hamamatsu University School of Medicine

抗血栓薬、項主要薬の開発を目指す企業との共同研究を希望します。

例えば、ペプチド創薬、小分子探索、あるいは本標的分子への阻害剤開発を展開できる企業との共同研究希望。

# お問い合わせ先



Hamamatsu University School of Medicine

本研究成果にご興味を持たれた方は  
お気軽に下記までご連絡ください。



お問い合わせ先:

## 浜松医科大学 知財活用推進本部

担当: 小野寺雄一郎

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1

Tel : 053-435-2230

Fax: 053-435-2179

URL: <http://www.hama-med.ac.jp/>

e-mail: [chizai@hama-med.ac.jp](mailto:chizai@hama-med.ac.jp)