

MHP1ペプチドによる 炎症性/免疫疾患治療

大阪大学 大学院医学系研究科
健康発達医学講座
寄附講座准教授
島村宗尚

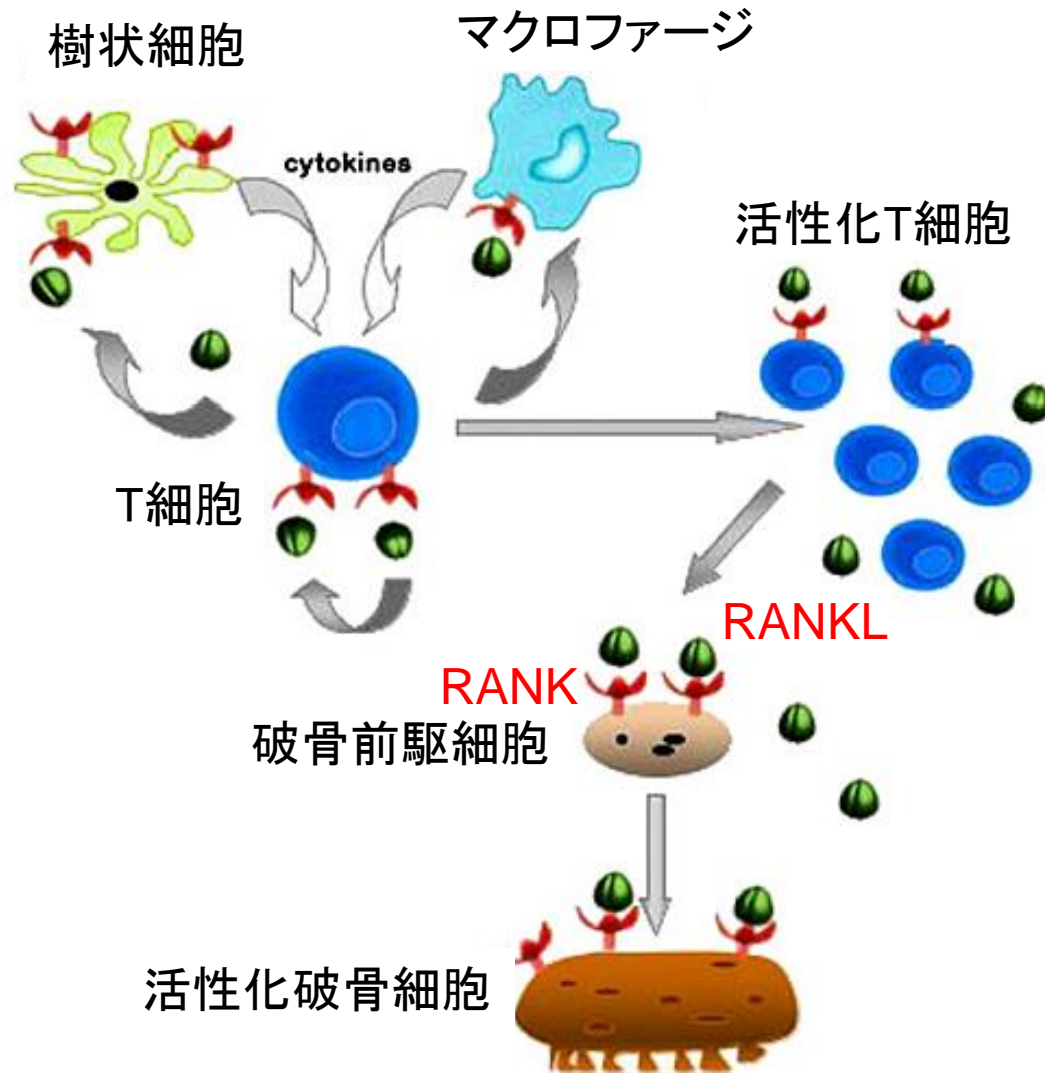
2020年2月4日

従来技術とその問題点

- 多発性硬化症は、脳、脊髄に病変を呈する中枢神経系の脱髄疾患で、再発や寛解を繰り返し、世界的に患者が増加している指定難病
- 患者数は日本 13,000人、全世界 250万人であり、市場は2016年の約210億ドルから2026年には250億ドル以上に増加の見込み（DRG予測）。
- 安全性に優れた疾患修飾薬として、ポリペプチド製剤であるグラチラマー酢酸塩が上市しているが、再発抑制率は32%と効果が十分ではなく、連日の皮下注射が必要である点が問題である。

RANKL/RANKシグナルとは

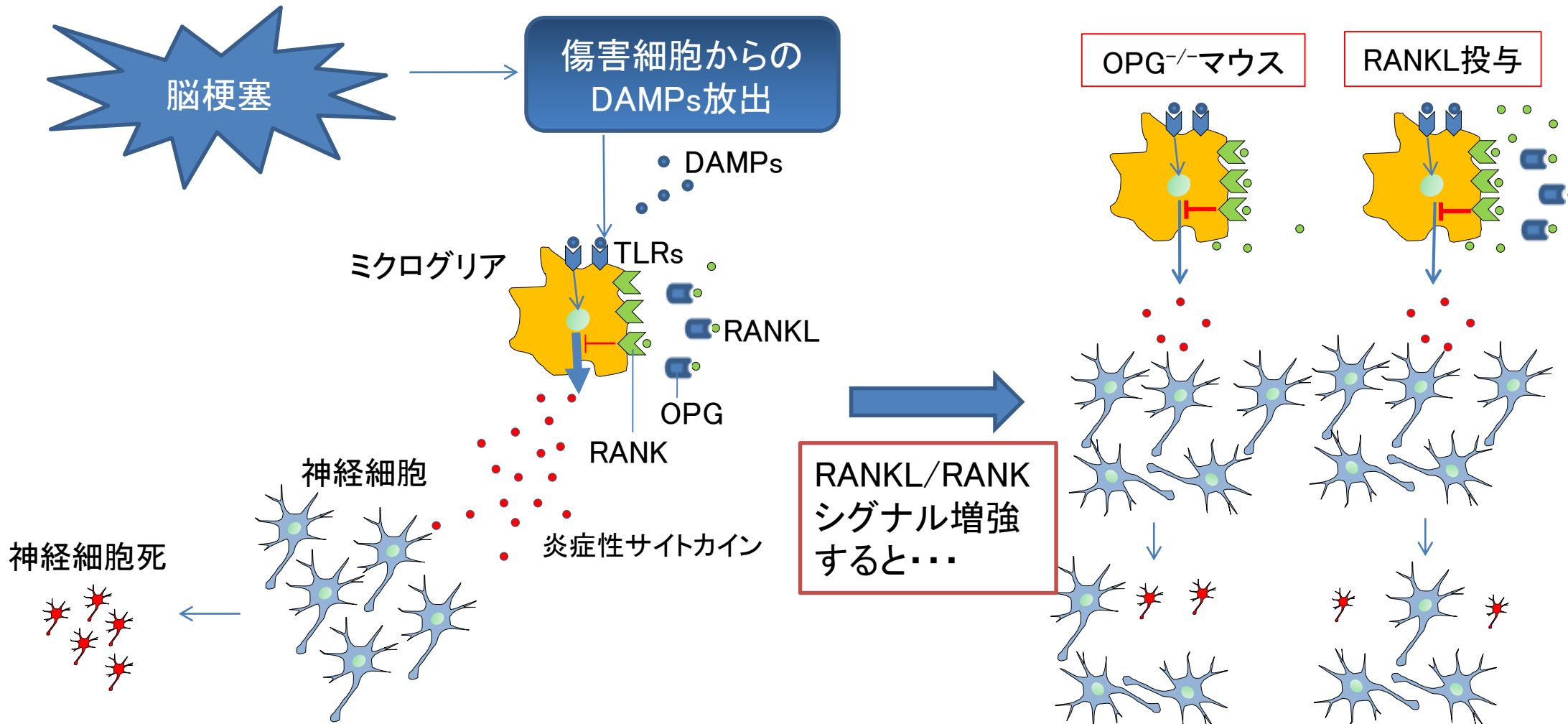
骨は、破骨細胞による骨の破壊と骨芽細胞による骨の形成が、絶妙なバランスにより保たれており、常に新しく生まれ変わっています。骨の再構築は骨リモデリングと呼ばれ、破骨細胞が古い骨を壊すことが引き金と考えられています。RANKL/RANKシグナルは破骨細胞の活性に関連します。



- 破骨前駆細胞の分化促進シグナル
- 樹状細胞、T細胞、マクロファージにも発現しており、マクロファージにおけるTLR関連炎症の抑制、制御性T細胞の活性化に関与

RANKL: Receptor Activator of Nuclear factor- κ B Ligand
RANK: Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B

RANKL/RANKは脳梗塞後のTLR炎症を抑制する新規シグナル であることを見いだした



RANKL/RANKによるTLR炎症抑制不十分→脳梗塞悪化

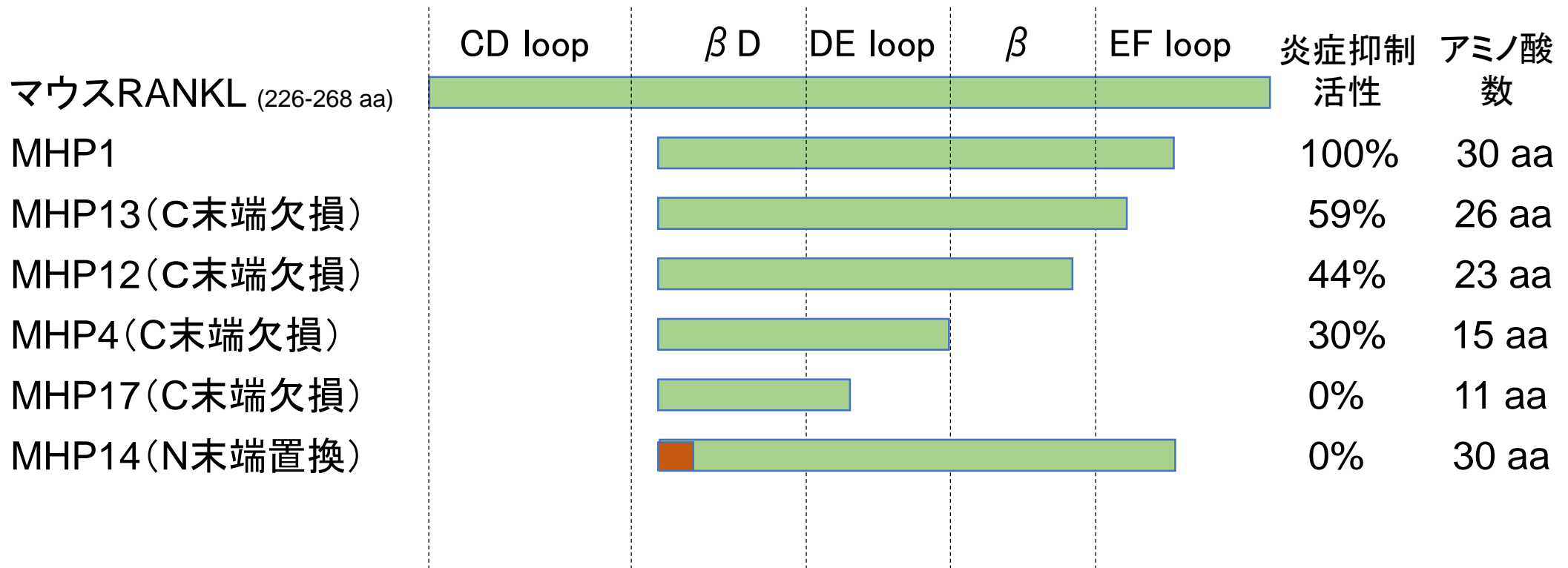
TLR炎症抑制十分→脳梗塞改善

TLR: Toll-like receptor, OPG: osteoprotegerin, DAMP: danger-associated molecular pattern

RANKL部分ペプチド

RANKLペプチド内に炎症抑制活性のあるペプチドを見出した

破骨細胞活性化部位



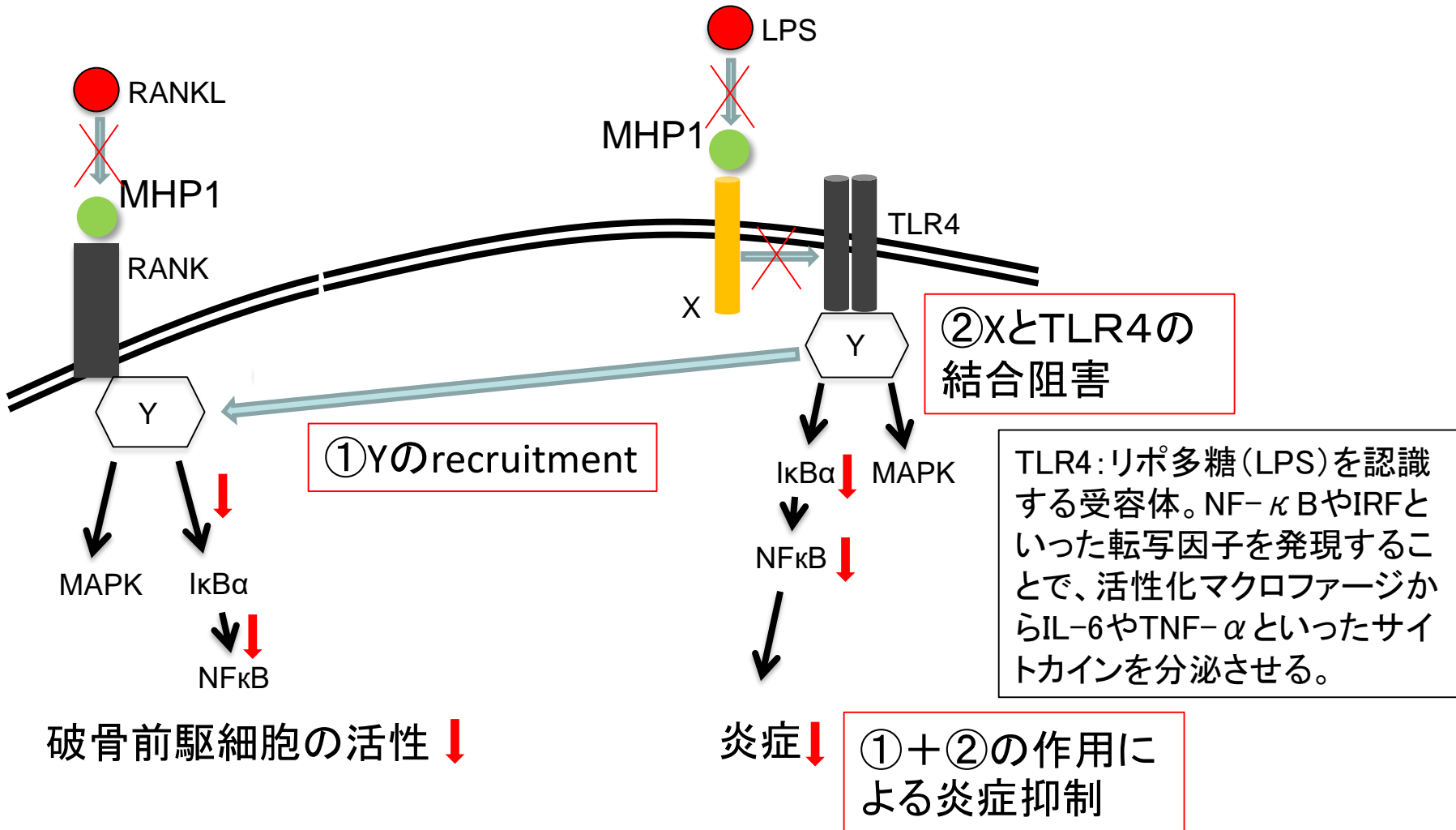
破骨前駆細胞の活性化部位を含まないペプチド
MHP1をさらに安定させたMHP1-7 (別名MHP1-AcN)

新技術の特徴

MHP1ペプチド

- ・ RANKLの部分ペプチドであり、受容体RANK、および受容体Xを介して、TLR2, TLR4, TLR7, TLR9の活性を抑制する。
- ・ T細胞プライミング(賦活するための予備刺激)の抑制効果を有する。
- ・ RANKLによる破骨前駆細胞の分化を抑制する(Sci Rep 2016, Bio Med Int 2018ほか)。
- ・ 水に易溶解性で、水溶液4°C保管では半年以上、37°C保管では24時間活性が保たれる。(Sci Rep 2018ほか)
- ・ 脳梗塞モデルでは持続静注(tPAとの併用可)、乾癬および多発性硬化症モデルでは皮下注で効果があり、他疾患への応用が可能(Sci Rep 2016, 2018, 2019ほか)

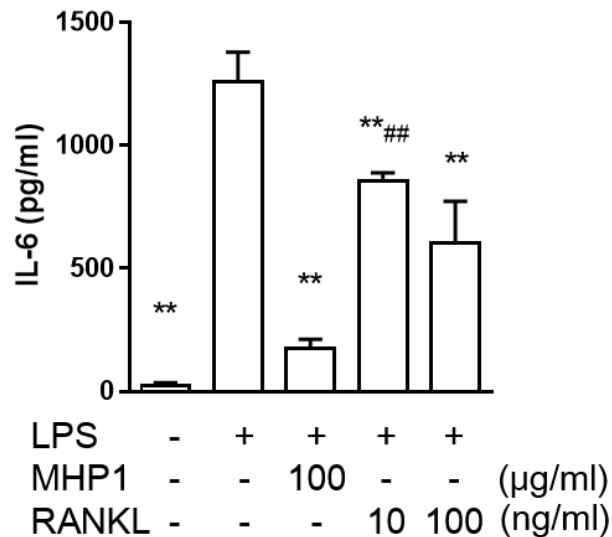
MHP1による破骨前駆細胞活性抑制、TLR関連炎症抑制機序



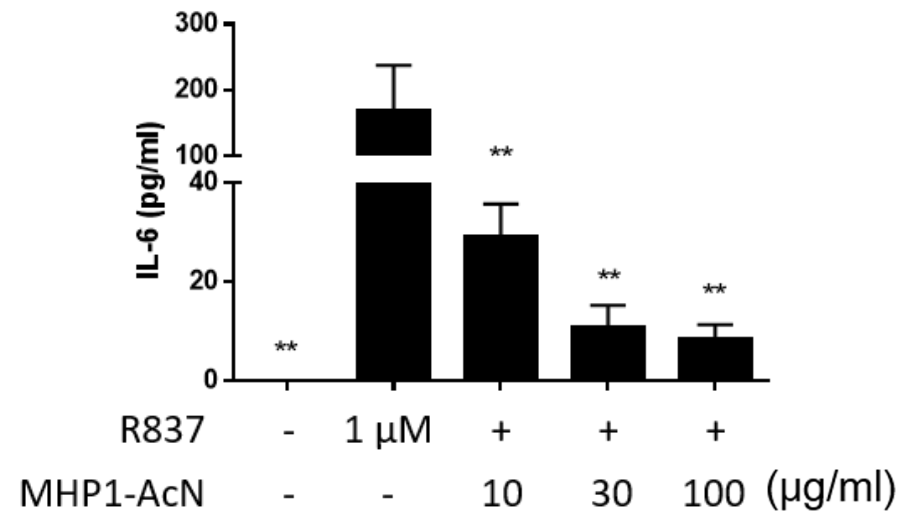
- MHP1はRANKLによる破骨前駆細胞の活性化を抑制
- MHP1は①TLR4下流のYをRANKに誘導することによるYの低下、②XとTLR4の結合阻害により、TLR関連炎症を抑制

MHP1によるTLR関連炎症抑制効果 (ミクログリア、Mφ)

LPS (TLR4リガンド) 刺激時の
MHP1とRANKLの効果比較



R837 (イミキモド: TLR7リガンド) 刺激時の
IL6抑制効果



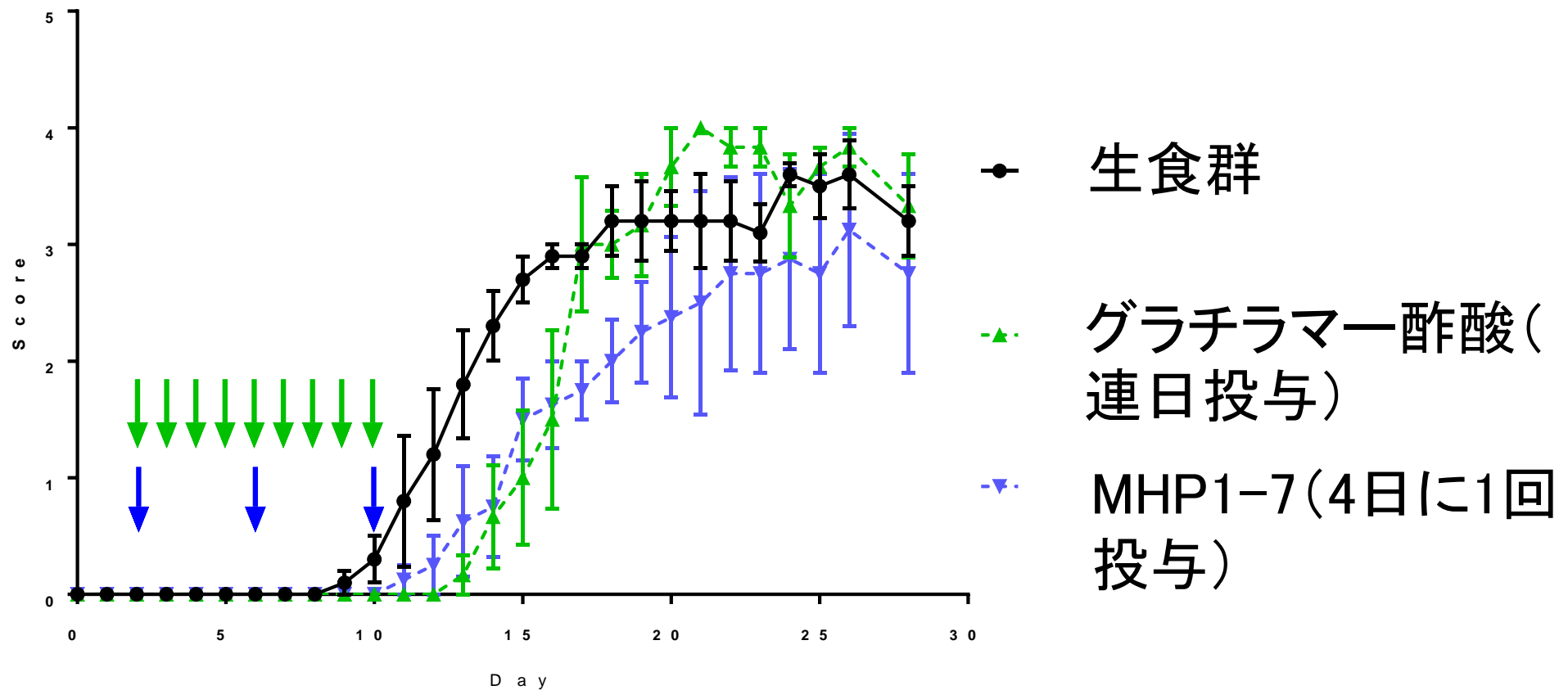
Kurinami, et al. Sci Rep 2016

ミクログリア: 中枢神経系の防御機構に中心的な役割を担う免疫細胞。マクロファージとともに、CD14とTLR2, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9を発現する。

- 強い炎症性サイトカイン発現抑制効果
- CD14と関連のあるTLR2, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9に作用

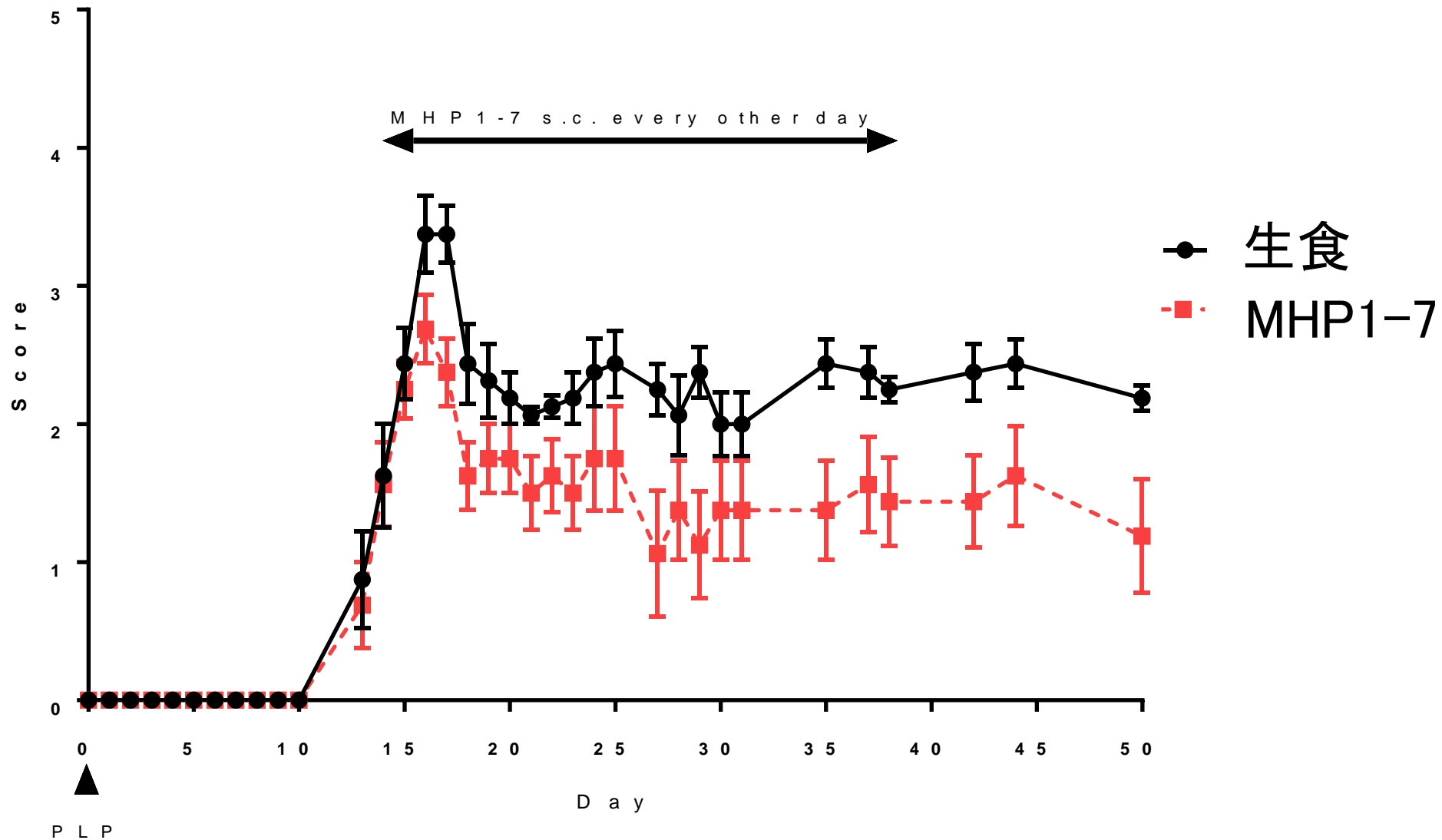
従来技術との比較 – 多発性硬化症モデル

- 上市しているグラチラマー酢酸塩とは異なり、4日に1回の投与でも発症を抑制する。



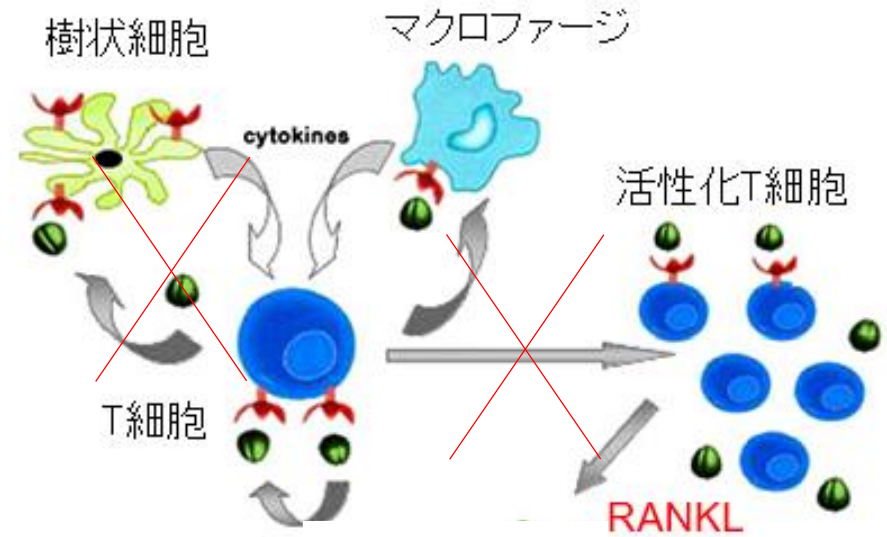
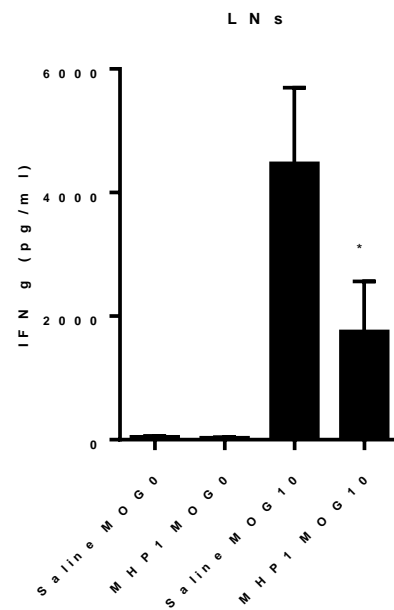
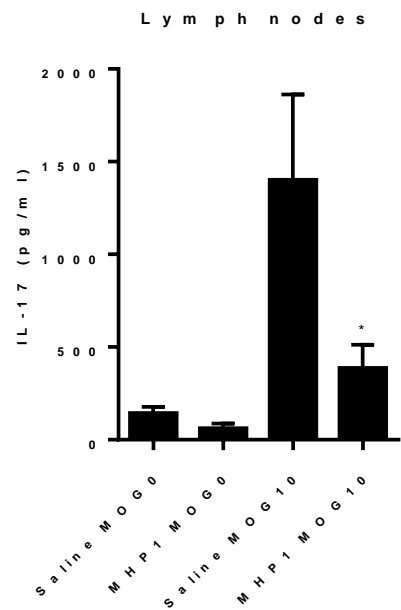
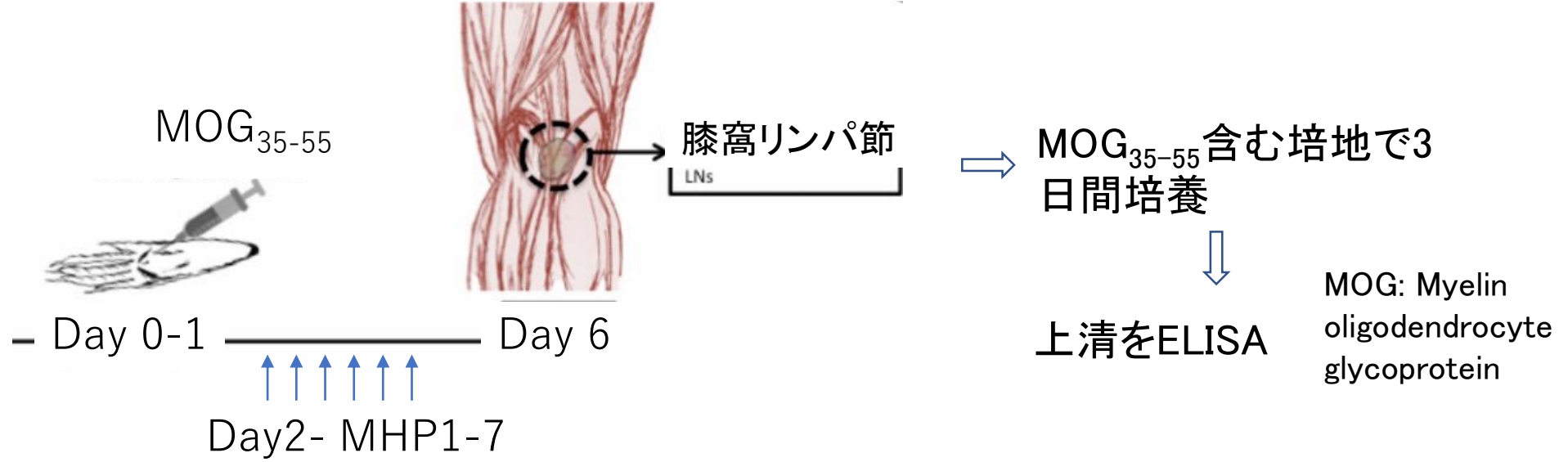
縦軸のスコアが高いほど麻痺が強い。MHP1の4日に1回投与は、発症日を抑制し、その後の麻痺の悪化を抑制する。

2日に1回の投与にて発症後の症状を緩和できる



縦軸のスコアが高いほど麻痺が強い。麻痺がピークになる頃にMHP1を2日に1回開始することによって、症状が緩和できる。

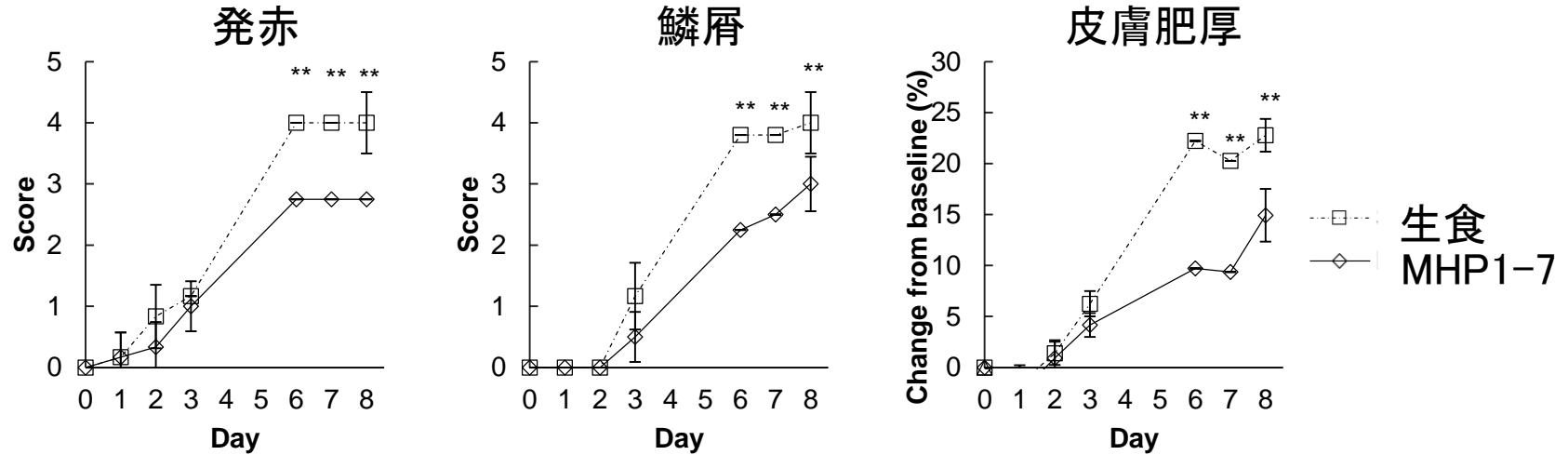
T細胞プライミングの抑制効果



樹状細胞を介したT細胞の活性化をMHP1は抑制する

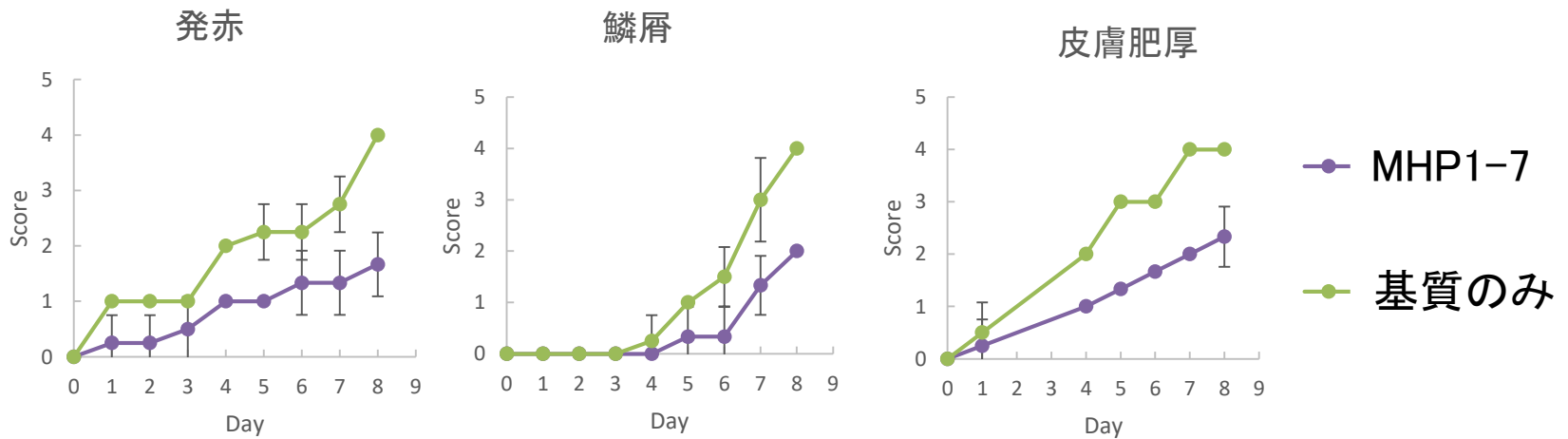
MHP1は乾癬において治療効果を有する

皮下注



Sci Rep 2019

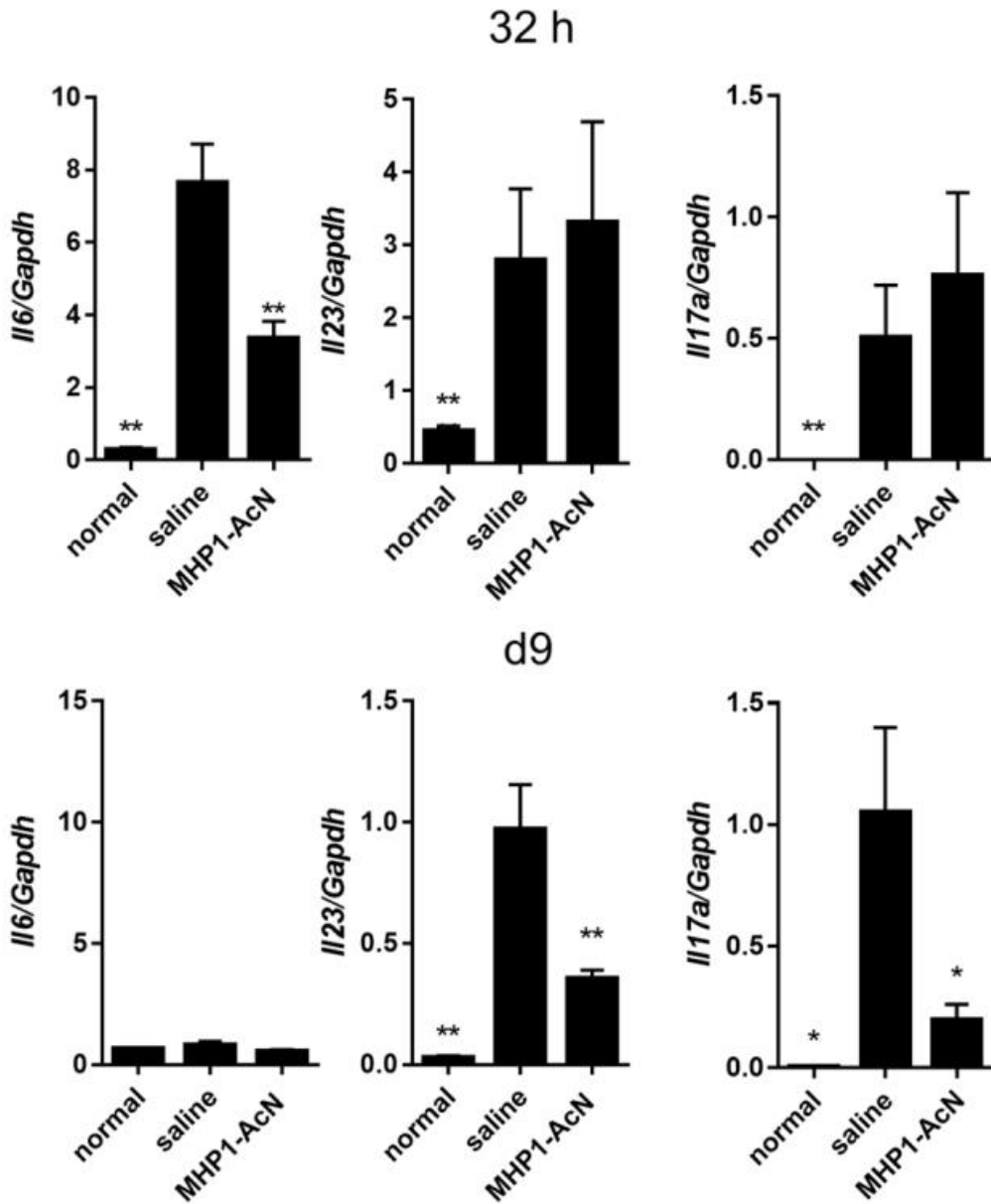
軟膏



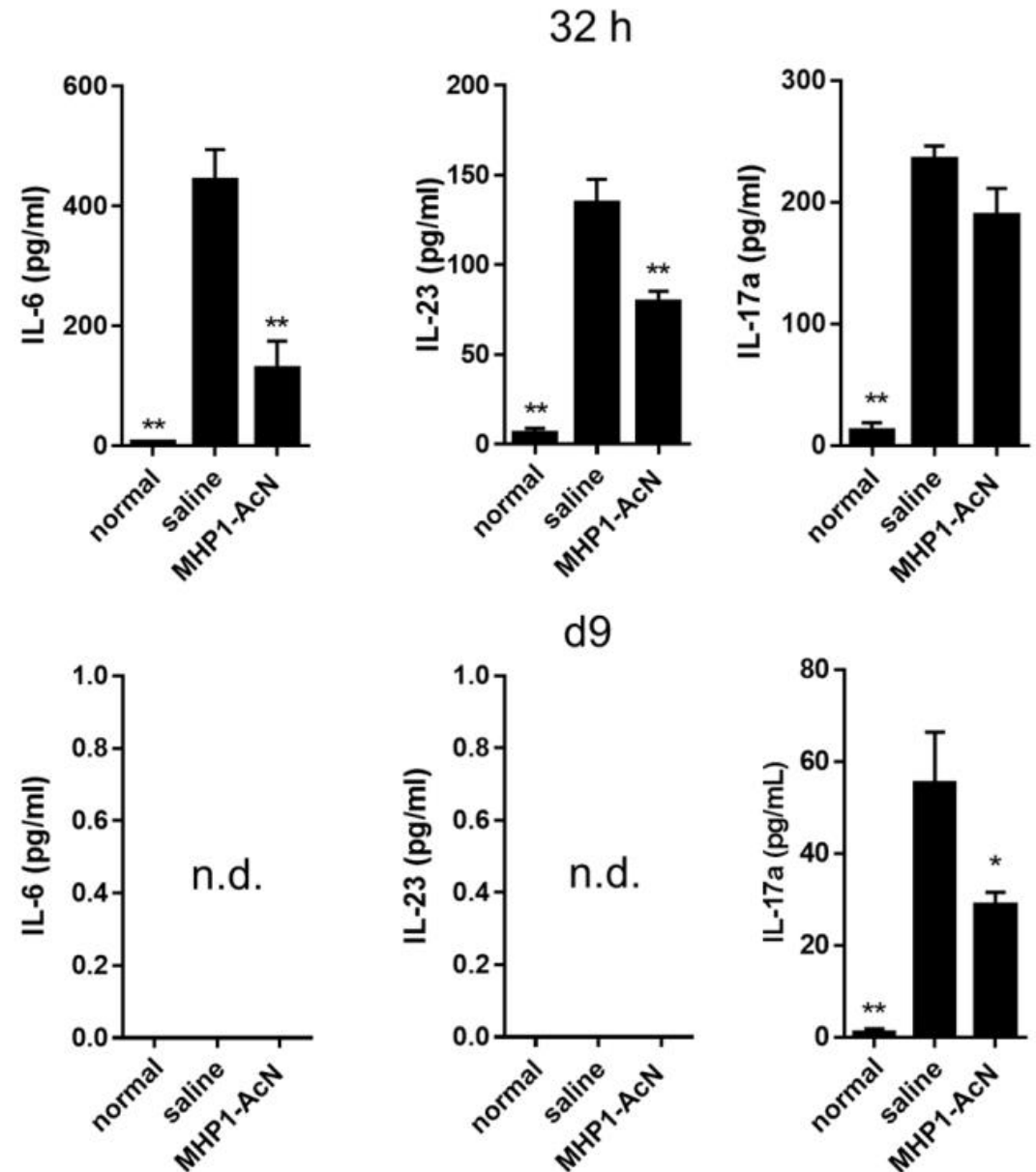
イミキモド塗布乾癬モデルで、MHP1の1日1回皮下注、あるいは軟膏塗布で皮膚症状の悪化を抑制する

MHP1はIL6、IL23、IL17の発現を抑制する

A



B



マウス乾癬モデル(MHP1皮下注): Aは皮膚でのmRNA、Bは血清での蛋白の発現。
MHP1により、乾癬悪化の主要なサイトカインが抑制される。

想定される用途

MHP1ペプチド

- 多発性硬化症や乾癬への治療応用とともに、作用機序からはその他の慢性炎症性疾患への応用も期待できる。
- また、脳梗塞での効果から、その他の循環器疾患への応用も考えられる。

実用化に向けた課題

MHP1ペプチド

- 現在、グラチラマー酢酸塩との比較はできているが、ナタリズマブ(タイサブリ)など他の薬との比較はできていない。
- ペプチドの最適化を図ってきたが、アカデミアでは限界があり、さらなるペプチドの改変により、より効果のあるペプチドの開発の余地がある。
- ペプチドの製剤化、安全性非臨床試験などが必要である。

企業への期待

- 多発性硬化症、乾癬などの慢性炎症性疾患への応用について、企業との共同研究を希望します。
- ペプチドのさらなる最適化により、炎症が関連する様々な疾患への応用が期待できますので、最適化、製剤化、また、対象疾患のご提案を希望します。

本技術に関する知的財産権

1. 「炎症性サイトカイン分泌抑制活性を有するオリゴペプチド」
出願番号：特願 2015-102502, PCT/JP2016/064446
出願人：大阪大学
発明者：島村宗尚、中神啓徳、栗波仁美、森下竜一
2. 「炎症性皮膚疾患の予防又は治療剤」
出願番号：特願2016-216958, PCT/JP2017/40115
出願人：大阪大学
発明者：島村宗尚、中神啓徳、栗波仁美、森下竜一
3. 「脱髄疾患の予防又は治療剤」
出願番号：特願2019-233966
出願人：大阪大学
発明者：島村宗尚、中神啓徳、森下竜一

産学連携の経歴

- 2017年-2018年 JST START事業に採択
- 2018年 AMED 橋渡しシーズBに採択
- 2018年- 大学発ベンチャー MHペプタイド 設立

お問い合わせ先

大阪大学共創機構 産学共創・渉外本部
イノベーション戦略部門 産学官連携支援室

T E L 06-6879-4875

e-mail contact@uic.osaka-u.ac.jp