

新生児低酸素性虚血性脳症に有効な 新規ペプチド

滋賀医科大学 医学部 医学科
産科学婦人科学講座 非常勤講師
全 梨花



国立大学法人

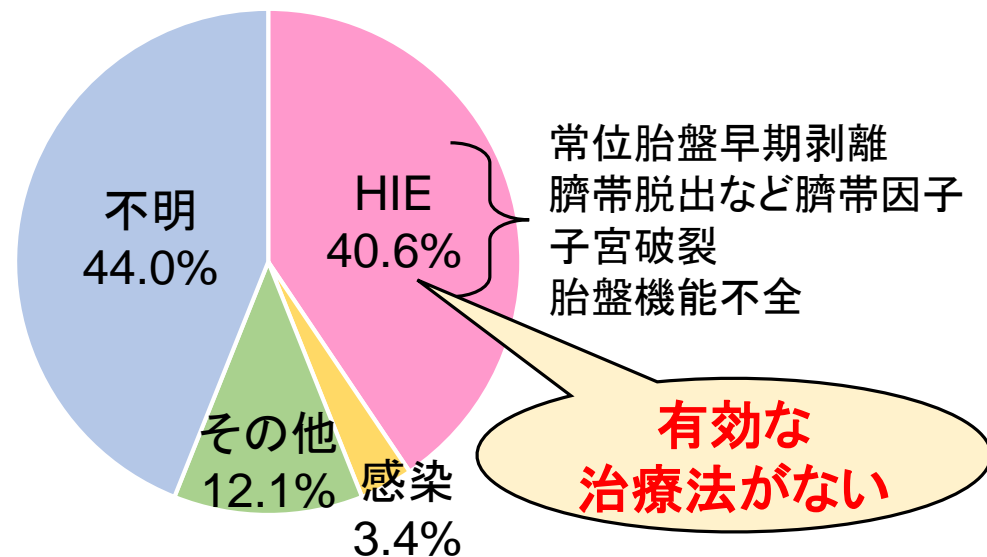
滋賀医科大学

SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE

従来技術とその問題点

新生児低酸素性虚血性脳症 HIE (Hypoxic Ischemic Encephalopathy)は周産期における低酸素血症および脳虚血により生じる脳障害の総称。

脳性麻痺発症の主たる原因
(2009-2013年)

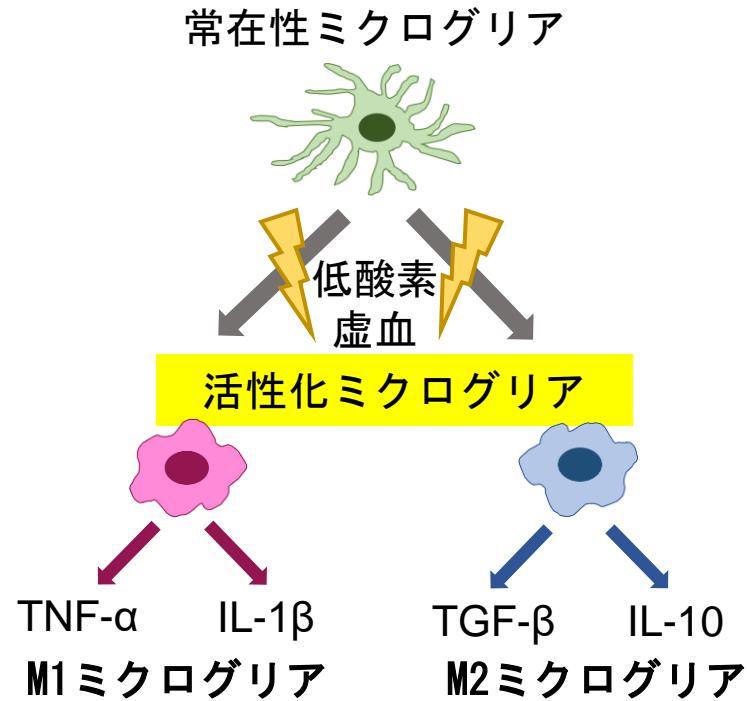


(産科医療保障制度レポート, 2022 改)

従来、HIEに対しては、脳低体温療法が行われているが、呼吸循環状態の異常、脳浮腫やけいれんなどへの対症的な管理しか行うことができず、その効果は限定的である。

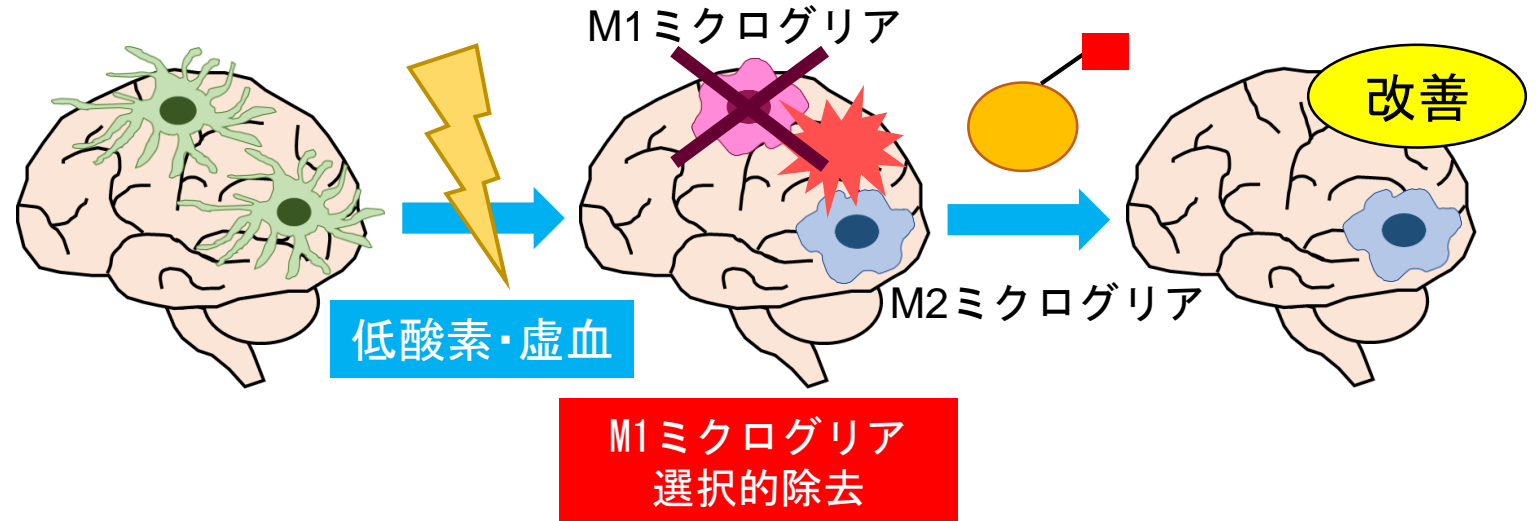
脳性麻痺の発症頻度は1,000出生に1~3と、過去60年間 変化していない。

新技術の特徴



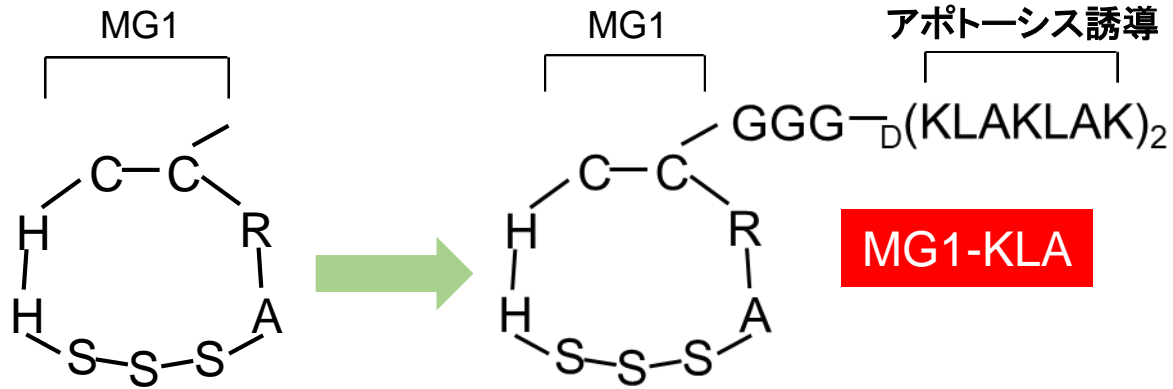
炎症性サイトカイン
神経細胞障害
(Pro-inflammatory)

抗炎症性サイトカイン
神経保護作用
(Anti-inflammatory)
(Stratoulia V, EMBO J, 2019)

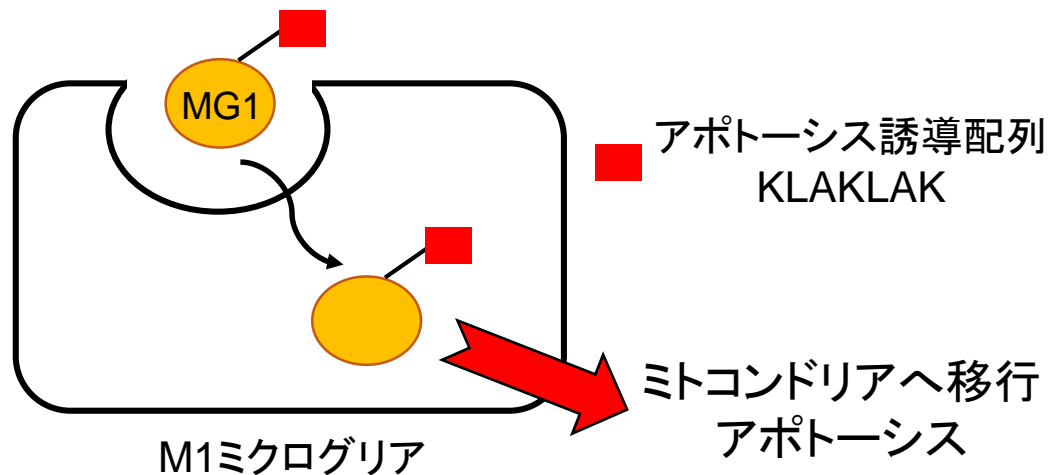


M1ミクログリア標的化
アポトーシス誘導ペプチドによる
HIEに対する新規治療用ペプチドを
作出した

M1マイクログリア標的化
ホーミングペプチド

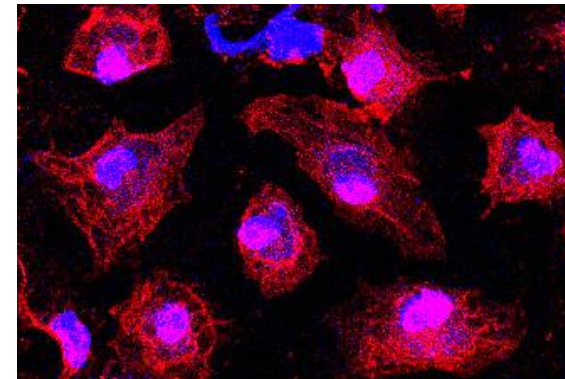


(Terashima T, Molecular Therapy: Nucleic Acids, 2018)



M1マイクログリア標的化
アポトーシス誘導ペプチドを
HIEモデルマウスに投与

in vitro



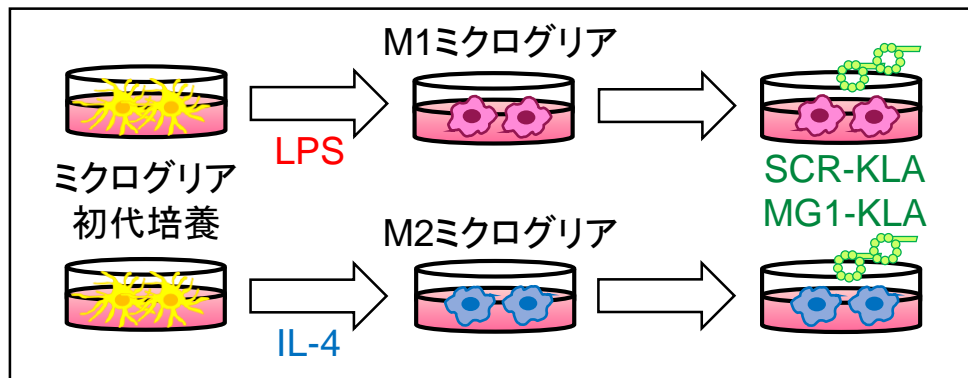
マイクログリア

in vivo

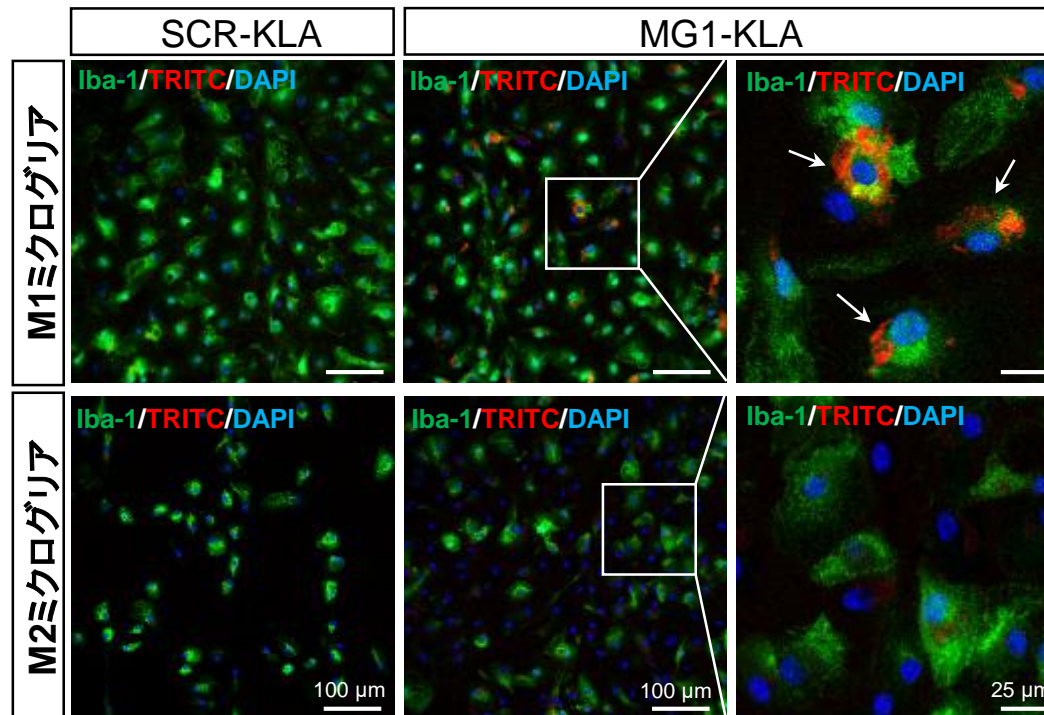


HIEマウス

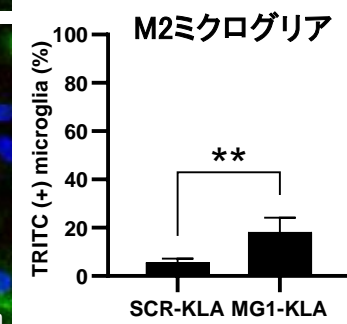
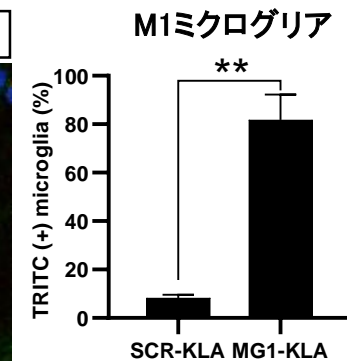
in vitroでのアポトーシス誘導効果



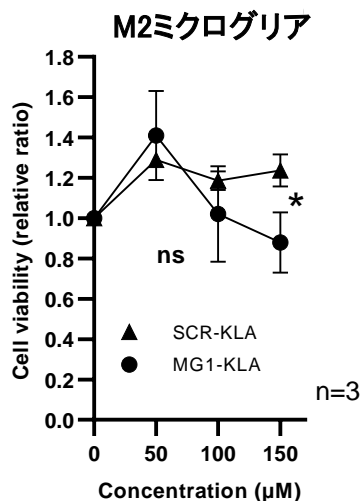
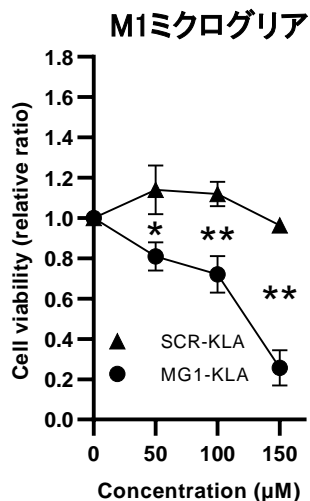
MG1-KLAは
M1マイクログリアを標的として
アポトーシスに誘導



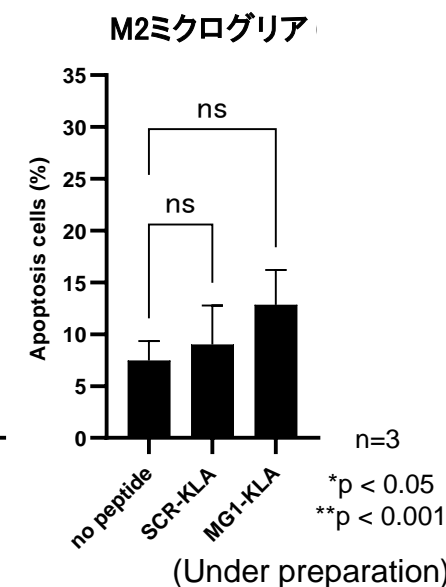
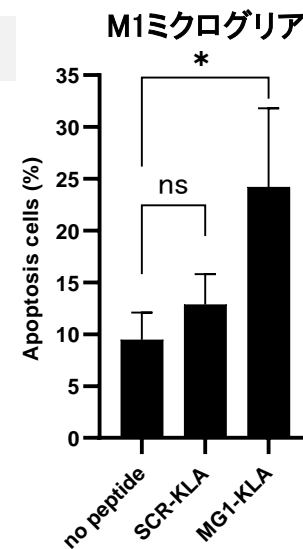
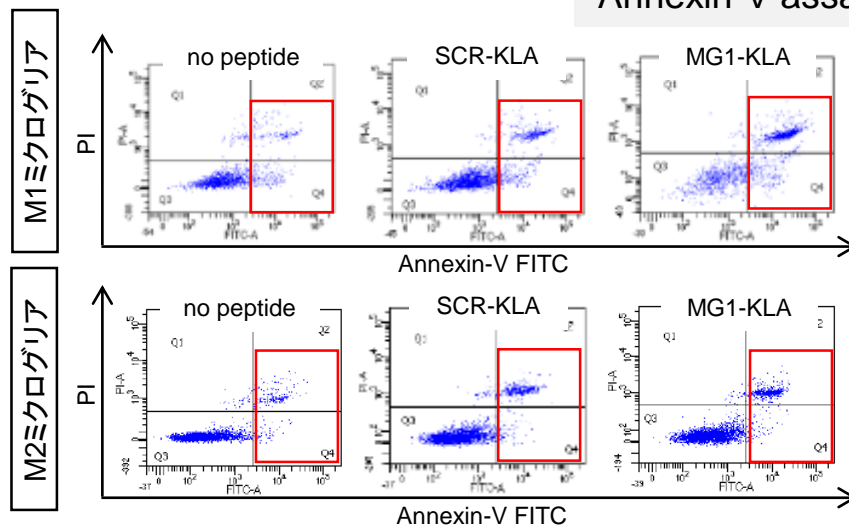
結合率



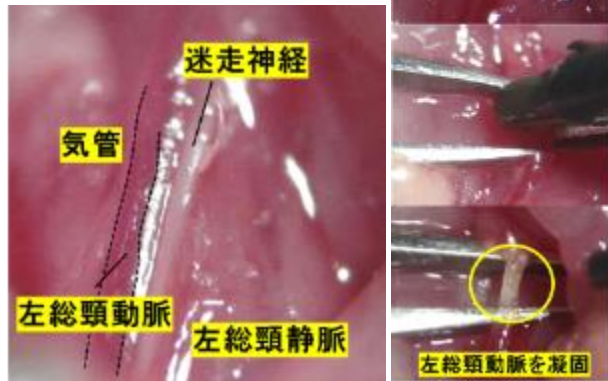
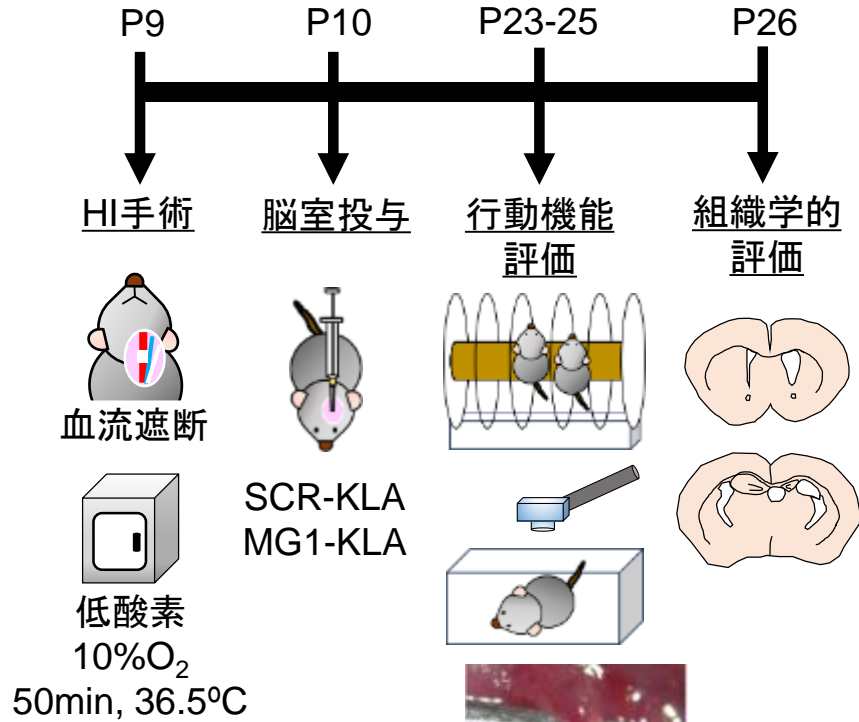
WST-8 assay



Annexin-V assay

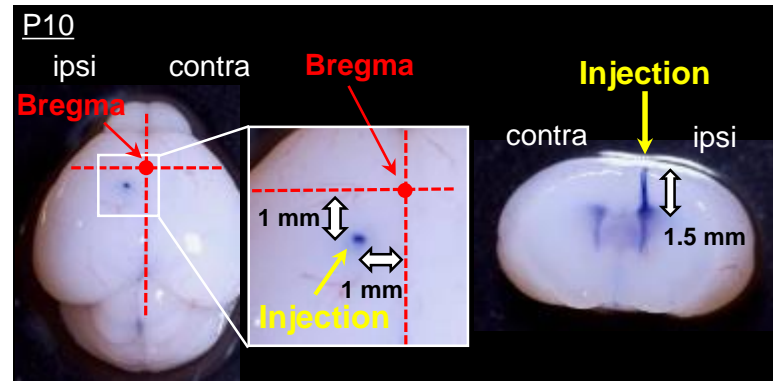


HIEマウスへのペプチドの投与

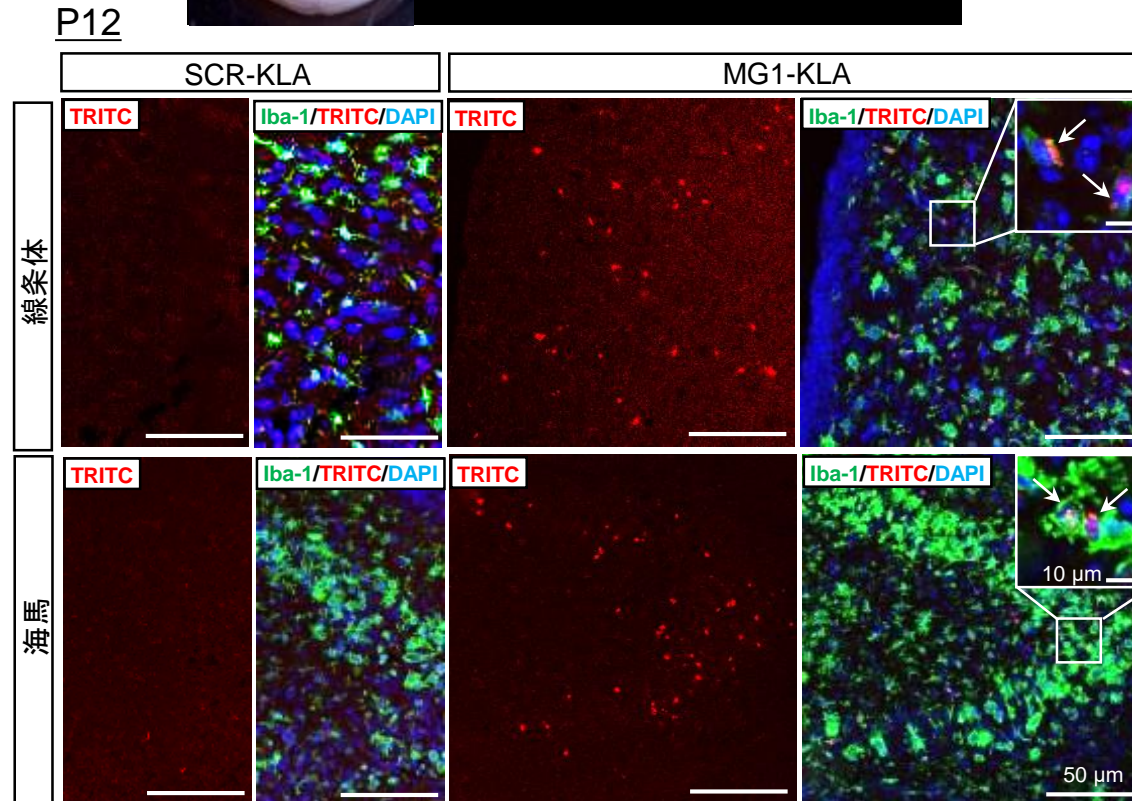


(Zen R, Frontiers in Pediatrics, 2022)

脳室投与

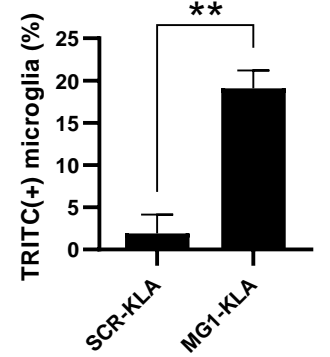


MG1-KLAが
ミクログリアに結合

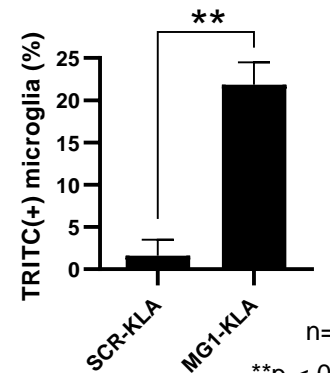


結合率

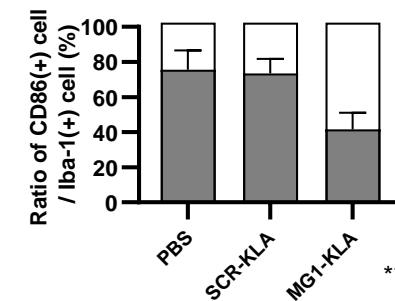
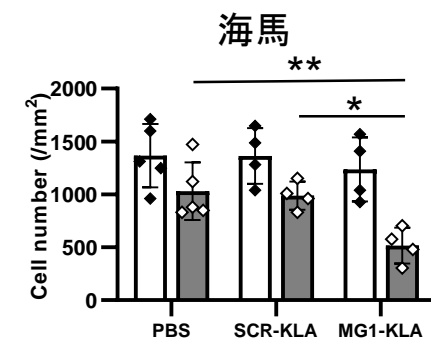
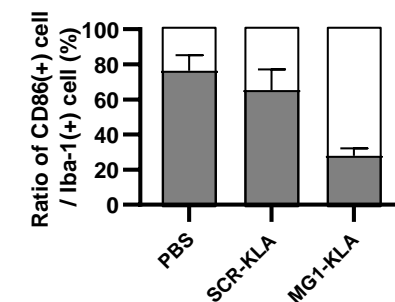
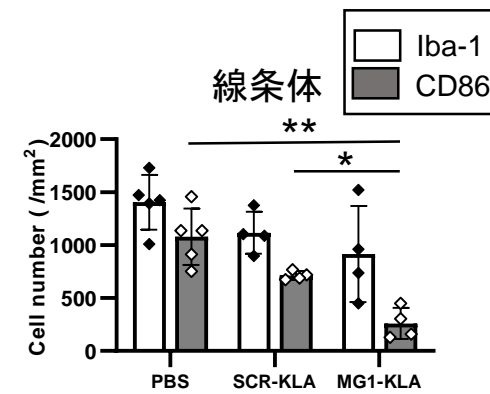
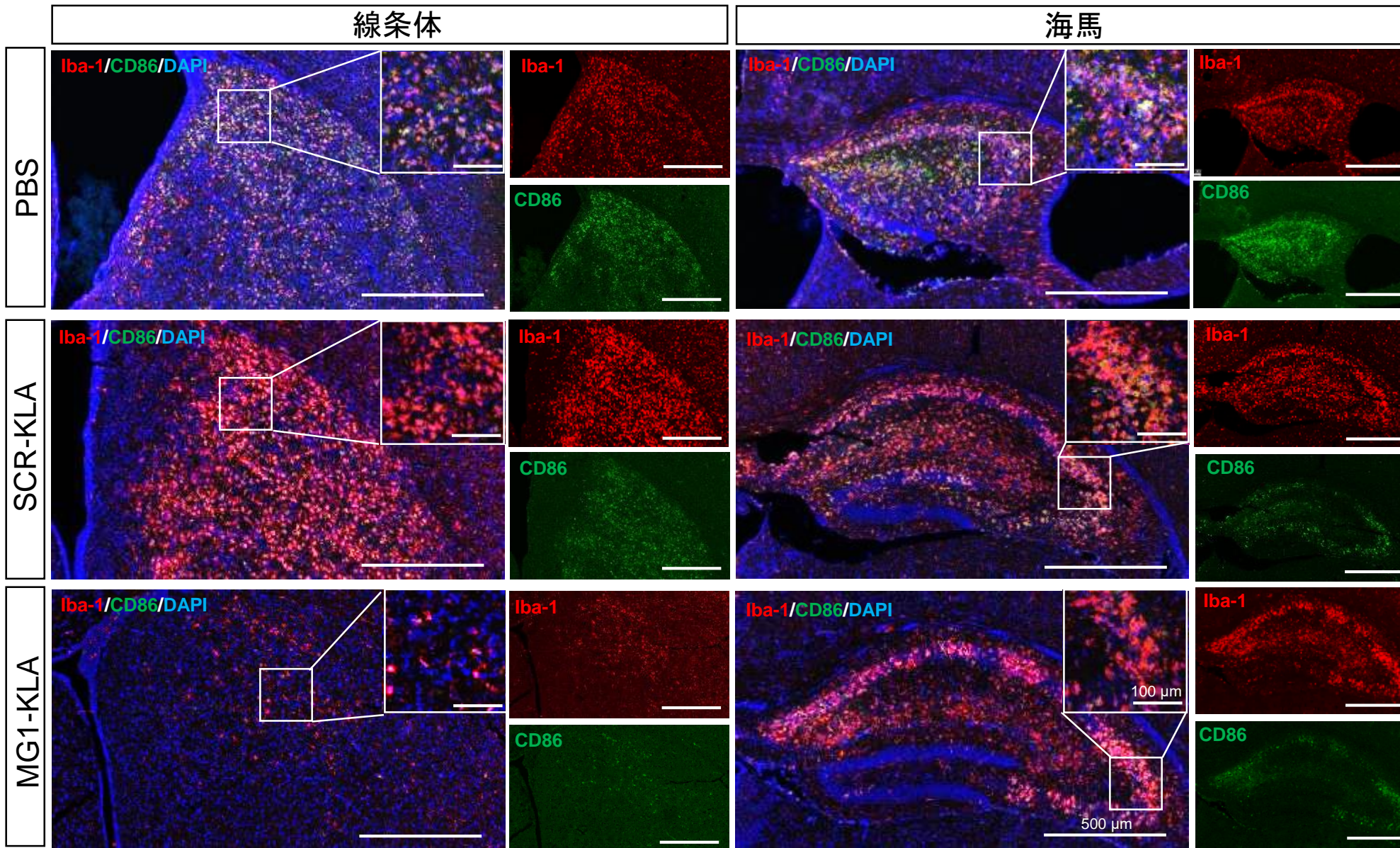
線条体



海馬



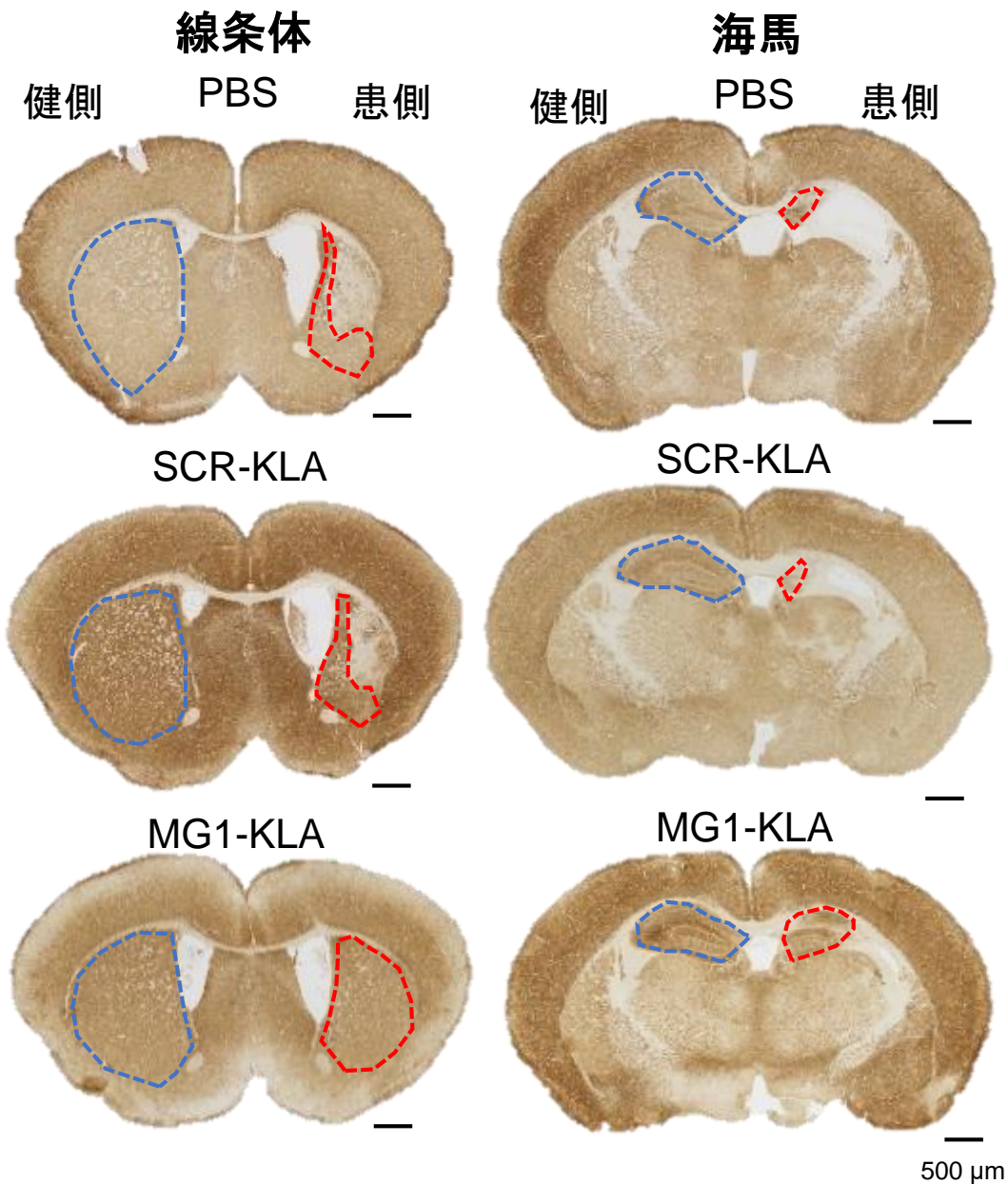
(Under preparation)



MG1-KLA群でM1マイクログリア集積は抑制

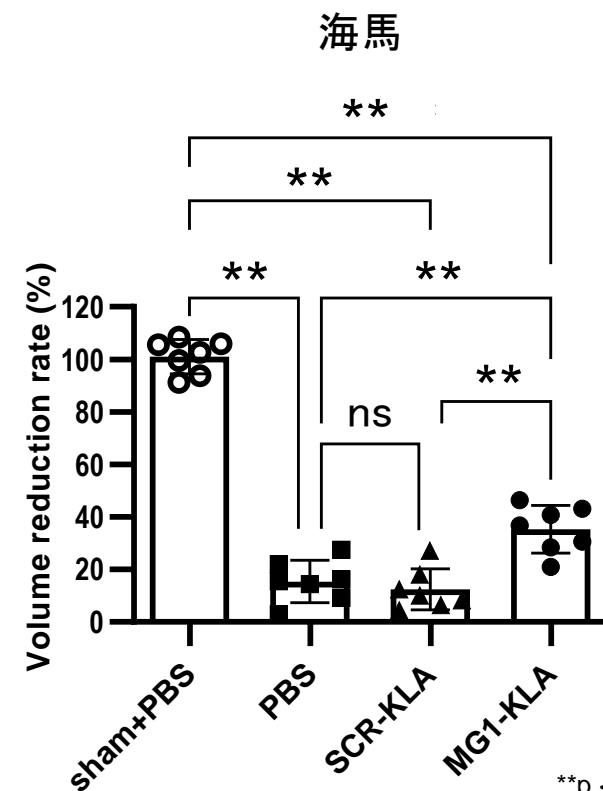
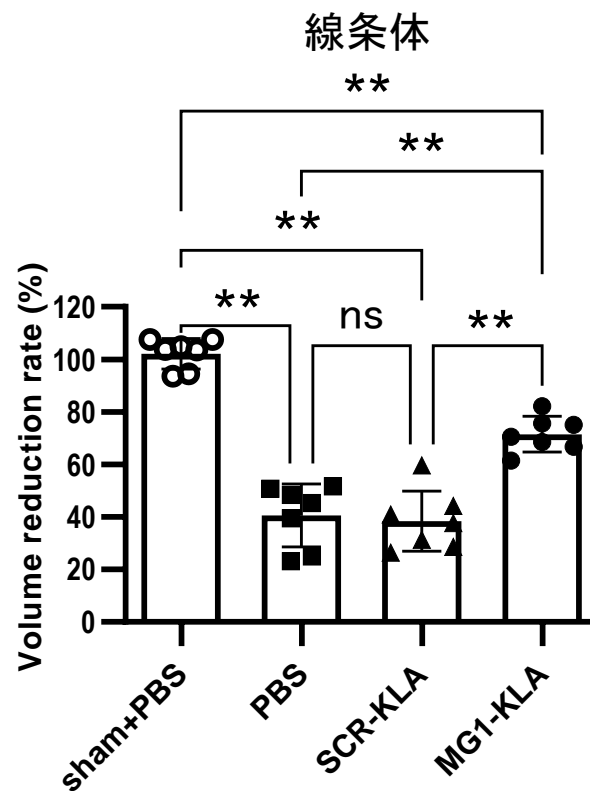
*p < 0.05
**p < 0.001

(Under preparation)



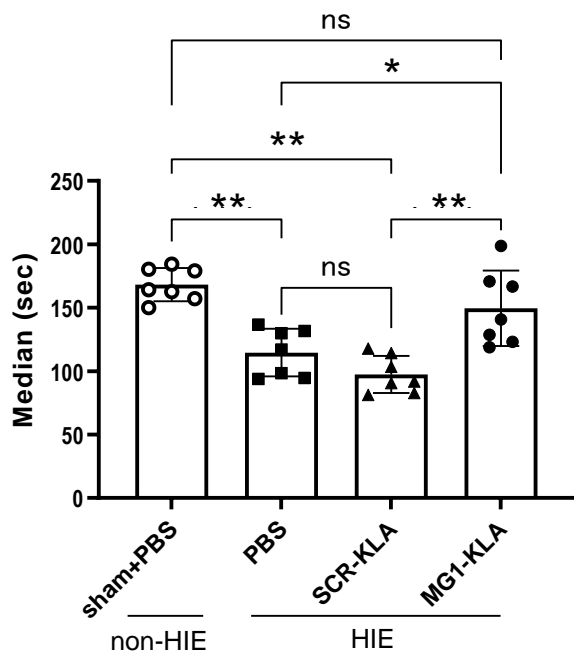
$$\text{線条体/海馬の萎縮率} = \frac{\text{患側}}{\text{健側}} \times 100 (\%)$$

**MG1-KLA群で
脳萎縮は改善**

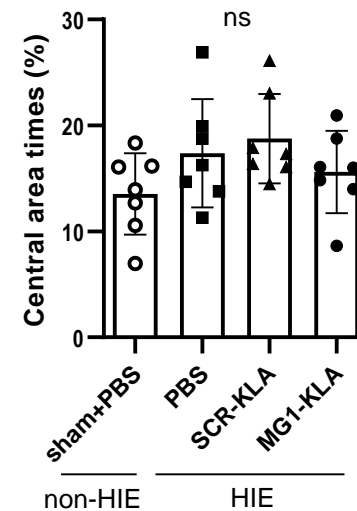
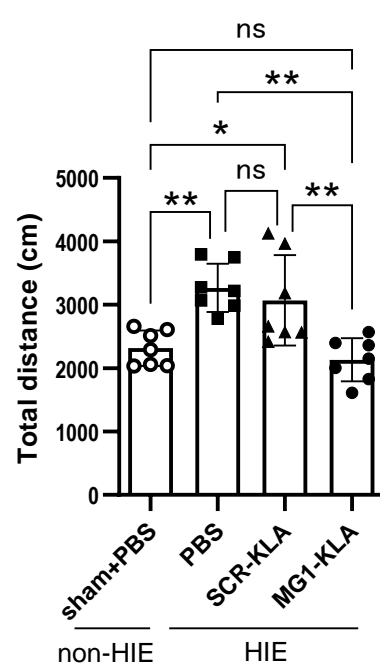
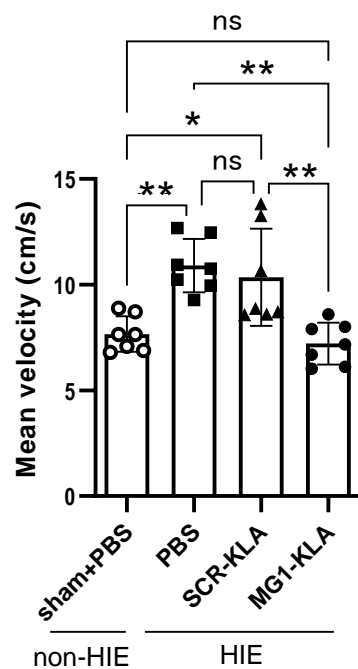
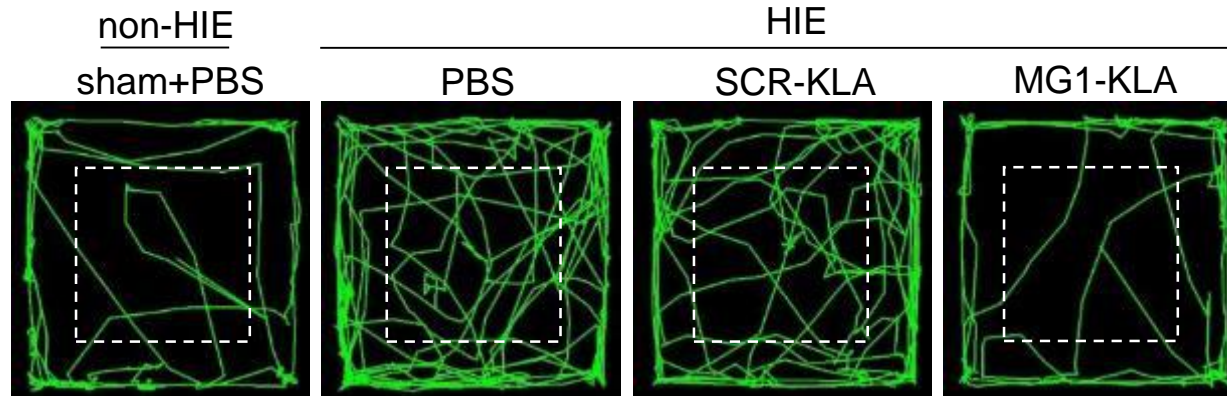


**p < 0.001

Rota-rod test



Open field test



**MG1-KLA群で
運動機能障害
高次脳機能障害
が改善**

*p < 0.05
**p < 0.001

q-PCRによるサイトカインの評価



脳室投与

P9 P10 P11

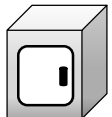
HI手術

+8h

生化学的評価



血流遮断



低酸素

10%O₂

50min, 36.5°C



CD86

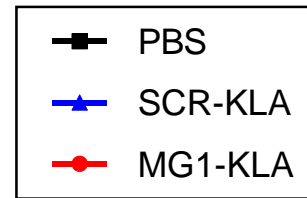
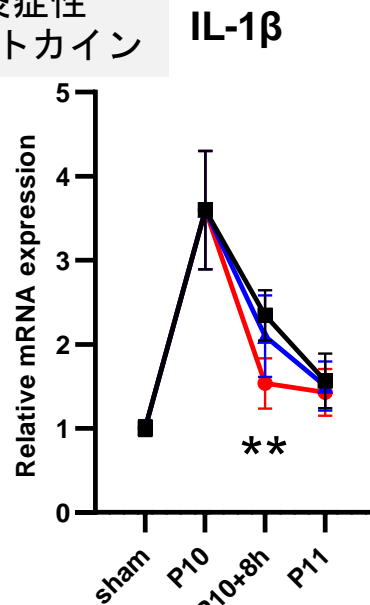
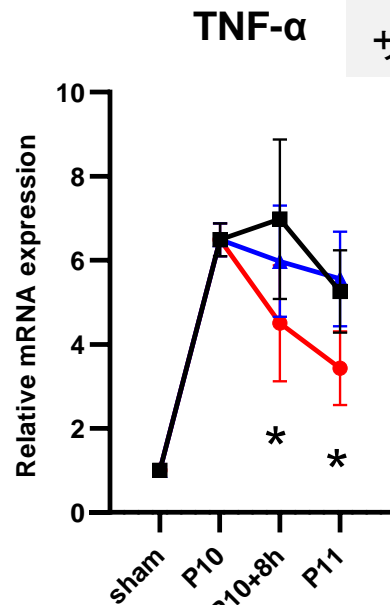
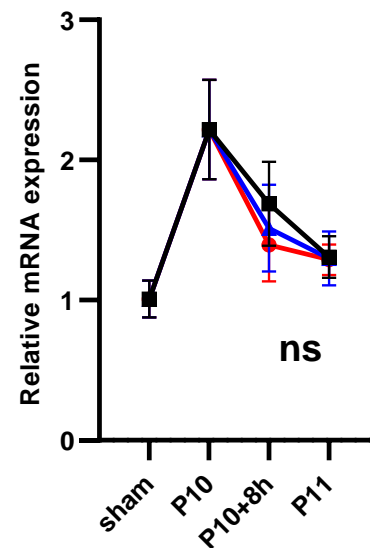
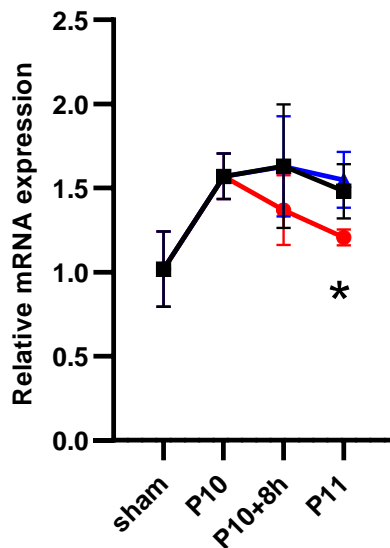
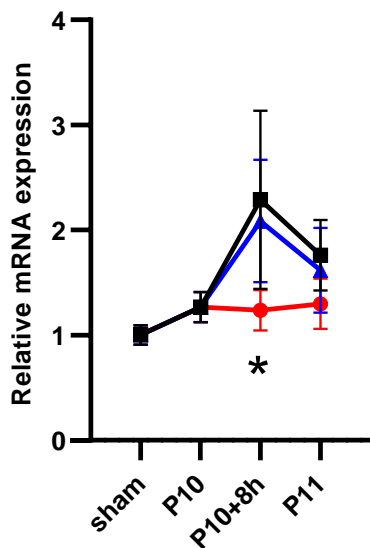
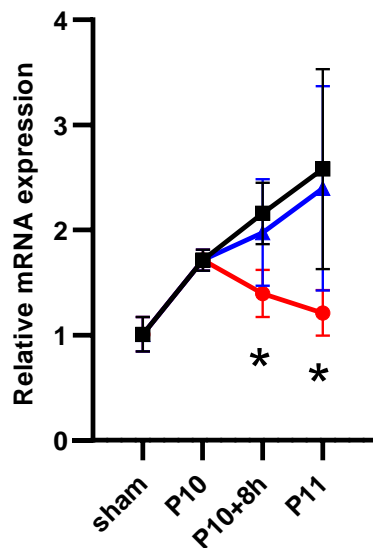
ミクログリア
マーカー

CD206

TGF-β

抗炎症性
サイトカイン

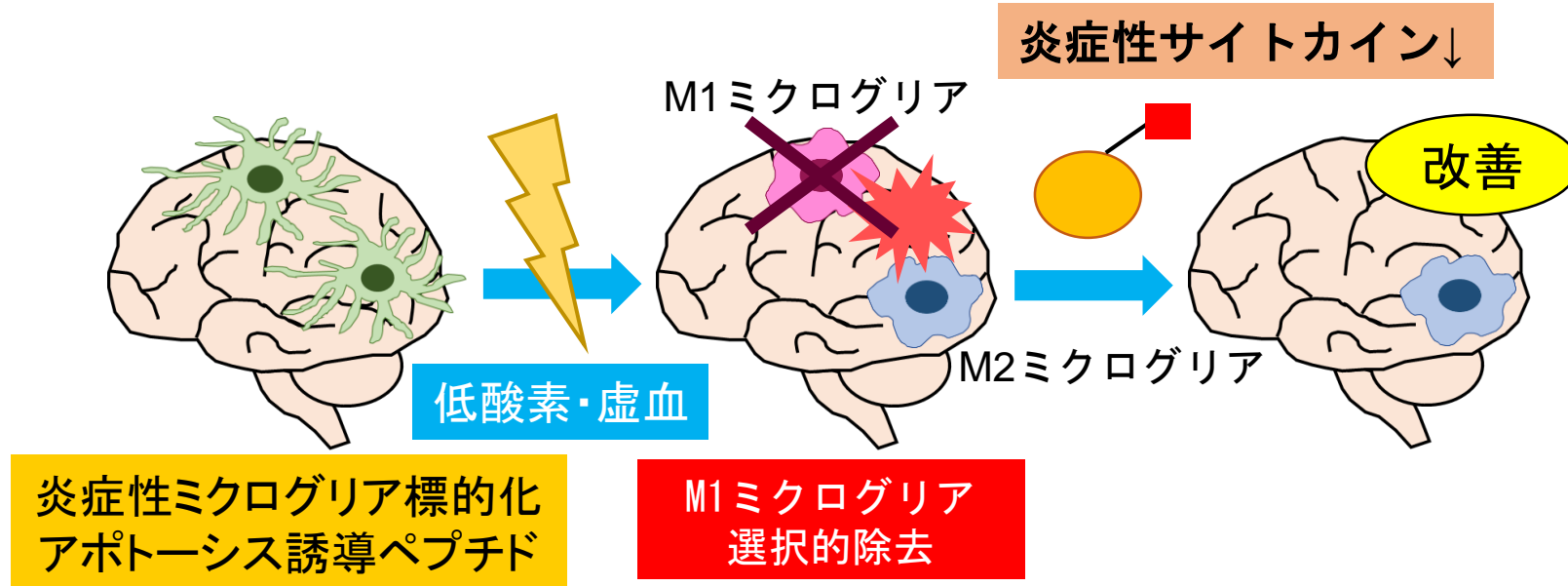
IL-10



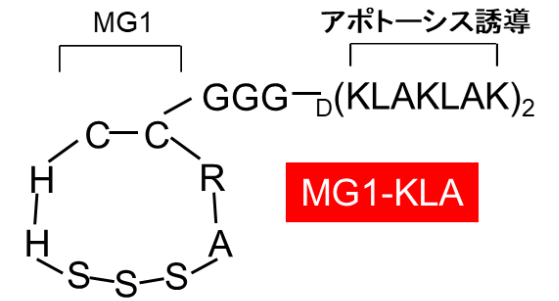
MG1-KLA群で
炎症性サイトカイン
は低下

n=3-6
*p < 0.05
**p < 0.001

まとめ



M1ミクログリア標的化
アポトーシス誘導ペプチド(MG1-KLA)は
HIEに対する治療効果を示す



- 神経細胞障害性に働くM1ミクログリアに選択的に結合するペプチド(MG1)と細胞にアポトーシスを誘導するペプチド(KLA)を結合させた新規ペプチド=MG1-KLAを作出した。

MG1 : Terashima *et al.*, Gene Therapy for Neuropathic Pain through siRNA-IRF5 Gene Delivery with Homing Peptides to Microglia *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018 Jun 1:11:203-215.

KLA : Ellerby *et al.*, Anti-cancer activity of targeted pro-apoptotic peptides *Nat Med*. 1999 Sep;5(9):1032-8.

- MG1-KLAは、M1ミクログリアを選択的に除去し、炎症性サイトカインの産生を抑制することにより、脳障害を改善する。
- フリーラジカルを消去することにより脳機能障害を改善するとされる「エダラボン」は、新生児への適応がなく、その効果は不明である。

想定される用途

- HIEに対する新規分子治療法としての臨床応用が期待される。

脳性麻痺の発症頻度： 1,000出生に1～3
2023年出生数75万8631人 → 760～2280人が適用となる

- 活性化ミクログリアが原因となる他の疾患にも治療効果を示す可能性がある。

- アルツハイマー病患者数： 79万4000人（2020年厚生労働省）
- パーキンソン病患者数： 29万人（2020年厚生労働省）
- 多発性硬化症患者数： 1万8000人（2017年厚生労働省）
- 脳虚血傷害患者数： 174万1000人（2020年厚生労働省）

実用化に向けた課題

- 現在、HIEモデルマウスでの治療効果を確認でき
ており、今後はサルやブタ→ヒトでの効果を検
討したい。
- 下記項目は未検討
 - 製剤学的検討（安定性等）
 - 投与方法検討（静脈内投与等）
 - 薬物動態試験（脳への移行性、血中濃度等）
 - 安全性試験(毒性等)

企業への期待

- ペプチド創薬の基盤技術を持つ企業との共同研究を希望。
- また、産婦人科・新生児科領域の医薬品を開発中の企業、産科婦人科領域への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術の導入にあたって、技術指導等を行います。
- 本技術は、活性化ミクログリアが原因となる他の疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、脳虚血傷害等）にも治療効果を示す可能性がある。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：新生児低酸素性虚血性脳症に有効な
新規ペプチド（仮）
- 出願番号：特願2024-000000
- 出願人：滋賀医科大学
- 発明者：全 梨花、寺島 智也、辻 俊一郎

（発表時には出願完了を予定）

お問い合わせ先

滋賀医科大学

研究活動統括本部

研究戦略推進室 産学連携推進部門

TEL 077-548-2936

e-mail hqsangaku@belle.shiga-med.ac.jp