

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

| | |
|------------|--|
| 研究課題名 | 新規ペプチド探索法と分子イメージングの融合による革新的ペプチド創薬システムの構築 |
| 研究機関・部局・職名 | 独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・研究主幹 |
| 氏名 | 石岡 典子 |

【研究目的】

【研究の全体構想及び当該補助事業期間における目的】

本研究では、がんの分子標的治療薬として臨床使用可能なペプチド薬剤を迅速に創出することを最終目標とする。当該補助事業期間内では、放射性同位元素（RI）を活用して生体内で安定なペプチド薬剤の効率的な開発を可能とする革新的なペプチド創薬システムの構築を目指す。

【補助事業期間内に開発すること】

本研究では、①RI を利用した標的分子親和性ペプチドの探索、②ペプチドの薬理効果の検討、③分子イメージング技術による体内動態評価、という3つの技術の融合による革新的なペプチド創薬システムの構築を行う。特に RI を利用した標的分子親和性ペプチドの探索は他に類を見ない新規の手法であり、当該補助事業期間内に手法を確立することを大きな目標としている。標的分子については、多くのがんが発現が確認されている膜タンパク質「Her2」を選択し、Her2 を介して抗腫瘍効果を発揮するペプチド薬剤の開発をモデルケースとして実施する。

<RI を利用した標的分子親和性ペプチドの探索>

数十万種類のペプチドを一挙に合成することができるコンビナトリアルケミストリー技術に、補助事業者が開発した Br-77 標識アミノ酸を組み込み、D 体アミノ酸を中心とした生体内で安定な Br-77 標識ペプチドライブラリーの作製法を確立する。そして、RI を指標とした高感度なスクリーニング法の開発も行い、RI を指標として標的分子に高親和性のペプチドを探索することが可能であることを明らかにする。

<ペプチドの薬理効果の検討>

新規ペプチド探索法により選定された薬剤の候補となる Br-77 標識ペプチドの Br-77 を非放射性臭素に置換したペプチドを合成し、癌細胞に対する薬理効果の検討を行う。新規ペプチド探索法により得られた高親和性ペプチドの中に、標的分子を介して薬理効果を有するものが存在する事を明らかにし、本システムの要である「親和性を指標とする薬剤のスクリーニング」というコンセプトが可能であることを証明する。

<分子イメージング技術による体内動態評価>

選定された候補ペプチドを体外からの検出に優れたポジトロン放出核種「Br-76」で標識し、RIを指標として in vivo における腫瘍集積性や体内動態を PET イメージングにより定量的な評価を行い、ペプチド薬剤の有効性や安全性を PET を用いて予測することが可能であることを明らかにする。開発段階から薬剤の有効性や安全性を予測することにより、開発にかかるコストや時間を減らし、効率的なペプチド創薬につながると考えられる。

以上の3つの技術の融合により、Her2を標的とする新規ペプチド薬剤を開発し、最終的には得られたペプチド薬剤の抗腫瘍効果を検討することで、構築したペプチド創薬システムがペプチド薬剤開発に有用であるかどうかを評価する。

本課題の目的は特定の分子に対するペプチド薬剤の開発ではなく、ペプチド創薬システムの構築であるので、Her2以外の標的分子に対しても同様にペプチド薬剤の開発を行い、構築したペプチド創薬システムの有用性と汎用性を検証する。

研究当初は7残基程度からなる直鎖ペプチドライブラリーを作製するが、新たなペプチドライブラリーを用いたペプチド創薬システムを構築すれば、薬理効果の高いペプチド薬剤を開発することができると考えられることから、長鎖のペプチドや環状ペプチドなど、新たな RI 標識ペプチドライブラリーの作製も試み、同様のスクリーニング法を適用したペプチド薬剤の開発を実施する。以上により、当該補助事業期間内に、汎用性および波及効果の高いペプチド創薬システムの構築を行う。

【総合評価】

| | |
|---|----------------|
| | 特に優れた成果が得られている |
| | 優れた成果が得られている |
| ○ | 一定の成果が得られている |
| | 十分な成果が得られていない |

【所見】

① 総合所見

がんの治療に有効なペプチドを見つけ出すため、放射性同位元素 (RI) を利用したこれまでにない創薬手法の開発に取り組んだ。本研究課題の具体的遂行のために研究代表者は1) RI 標識ペプチドライブラリーの作製、2) バインディングアッセイ、3) 細胞障害性実験、4) 担癌マウスを用いた体内動態及び腫瘍集積性検討を当初計画した。しかしながら東日本大震災によるサイクロトロン運転停止、研究員の確保不可などの悪条件が重なり、平成24年終了時点で実験手法の再検討がなされた。

本研究では終了時点までに世界でも類をみない3400万種のペプチドから成るライブラリーへの RI 標識技術を開発し、ライブラリー全体の1/3について作製を終了した。並行して進めてきた RI ライブラリーからのスクリーニング技術については、標

的分子として多くのがん細胞に発現が確認されている膜タンパク質 Her2 を介して抗腫瘍効果を発揮するペプチド薬剤の開発をモデルケースとして研究を行ったが、数々の課題が見つかってきており、順次解決策を検討している。その結果、各ペプチドに均一的に RI 標識する技術を考案した。また、Her2 に特異的に結合するペプチドを導き出すために、人工ペプチドとのスクリーニング系の構築を進めている。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

東日本大震災によるサイクロトロン運転停止、研究員の確保不可などの悪条件が重なり、本来のサイクロトロンで製造する Br-77 を用いた「Br-77 標識ランダムペプチドライブラリー作成」に着手できず、それに引き続く「高感度バインディングアッセイ」、「高親和性ペプチド配列決定」、「PET イメージングによる体内動態評価」へは進むことができなかった。がん細胞の標的分子としては、乳がんなどでよく知られている Her2 を選択した。Br-77 入手困難であったことから、I-131 を用いた研究を開始し、ライブラリー作成を試みた。

作製したランダムペプチドライブラリーから順次スクリーニングを開始したところ、ペプチドライブラリーの結合活性値に極端な日間変動が見られる、Her2 発現細胞及び Her2 未発現細胞間において、Her2 親和性ペプチド (MARSGL) に I-131 を標識 (^{131}I -y-MARSGL) して結合評価を行ったところ発現細胞および未発現細胞間における値に有意差が認められない、などいくつかの課題が見つかり、解決にあたっている。

残念ながら目標の多くが達成できず、一部しか達成されなかった。一方で、残されている課題への対応方策については検討を続けており、科学研究費基盤 B を獲得したことから、今後の研究の発展を期待したい。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が

(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が

(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

研究体制の構築が遅れたため、RI ペプチドスクリーニングへの着手も遅れた。目的の達成に向けての課題であったペプチドライブラリーの作製については、条件を検討中である。バインディングアッセイにおいても課題が残されたが、Her2 を結合させたビーズを用いて結合能の評価系を構築中である。先進性・優位性のある成果は課題終了時点では得られていない。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

現時点では特記すべき成果が得られておらず、関連分野への波及効果などは見込まれないのが現状である。研究代表者は本課題終了後においても本研究を継続し、手法として完成させ、システムの汎用性やペプチド種の拡大を目指していくことを目指している。平成26年度に科研費基盤研究Bに採択されており、今後は体制を整えて研究を発展させて行くことが期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

東日本大震災の影響などで優秀な研究員を確保できなかったことがうかがえる。このため、修士卒の研究推進員、実験補助者などを採用し、対応した。指摘事項への対応をしようと努力していることが伺われ、研究課題期間後半は一定の成果を得ることができたと判断できる。

論文はいくつか公表されているが、公表された原著論文のうち、Ann Nucl Med (2013)の報告は今回の検討で計画されている Her2 特異的親和性物質の成果とは残念ながら異なる。知的財産が取得されていない。

高校などで講演会を熱心に行っている点は評価できる。