

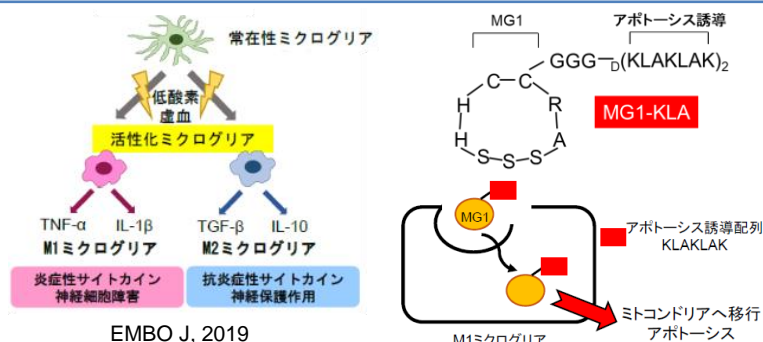
テーマ：新生児低酸素性虚血性脳症に有効な新規ペプチド

■ 背景

新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)は、新生児仮死に続いて、脳への低酸素虚血によって引き起こされる脳機能不全性疾患である。脳性麻痺や重篤な後遺症が残ることが多く、最悪死に至ることもある。脳性麻痺は1,000出生に1~3例の頻度で見られ、その原因の約40%がHIEである。虚血再灌流に基づくミクログリアの活性化、酸化ストレスなどが脳障害発症の原因として提唱されている。現在のところ、低体温療法があるが、対処療法的な位置付けでありその有効性は限定的である。

■ 新規治療薬のコンセプト

ミクログリアには、作用の異なるM1型とM2型が知られており、我々はM1ミクログリア選択的に結合するホーミングペプチドMG1を見出している。MG1をデリバリーツールとして活用するため、アポトーシス誘導ペプチドとコンジュゲートする(MG1-KLA)。MG1-KLAはM1ミクログリアへ選択的にアポトーシスを誘導させて、脳の障害を抑制することが期待できる。なお、このペプチドは既に特許成立済である(特許第6479931号)。

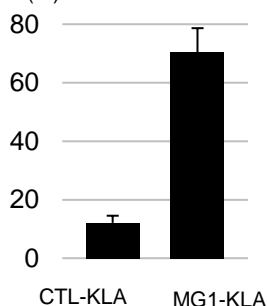


■ 研究成果(HIEモデルマウスに対するMG1-KLAの効果)

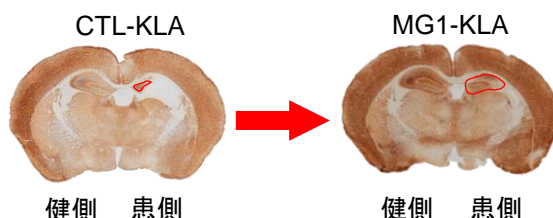
【方法】ヒトの正期産に相当する生後9日目のマウスの左総頸動脈を遮断して低酸素状態とする。24時間後の亜急性期に障害側である左脳室内へMG1-KLAを投与する(CTL-KLA: 対照群)。

【結果】①患側脳において、集積したミクログリアにMG1-KLAが高効率で結合していた(左図)。②対照群で見られた患側脳の海馬での高度な萎縮や神経細胞の脱落・壊死はMG1-KLA投与により有意に抑制された(中図、線条体でも同様)。③処置2週間後に運動機能をロータロッド試験で評価したところ、MG1-KLA群で運動機能の有意な改善が認められた(右図)。オープンフィールドテストでも同様の効果が観察された。

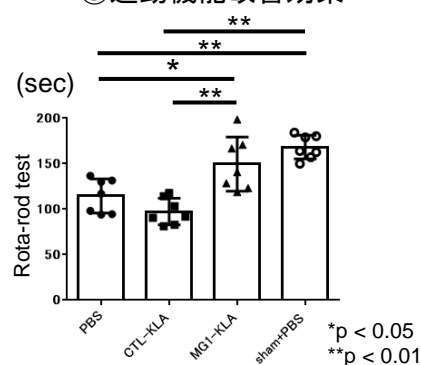
①ペプチド結合率 (%)



②海馬萎縮改善効果



③運動機能改善効果



■ 共同研究

MG1-KLAの新規用途特許は出願済みです(特願2024-200659)。このMG1-KLAを用いた新生児低酸素性虚血性脳症の治療薬開発に協働して取り組んでくださる企業を求めています。MG1-KLAは活性化ミクログリアが原因となる他の中枢神経系疾患(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ります。