

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

氏名：石岡典子

機関名：独立行政法人日本原子力研究開発機構

1. 研究の背景

病気の原因となる物質に対して選択的に効果を発揮する「分子標的治療薬」は、副作用が少ない次世代の薬剤として期待されている。その候補の一つとしてペプチドは大きな可能性を秘めているが、今のところ効率的なペプチド薬剤の開発法は無い。

2. 研究の目標

わずかな量でも検出可能な放射性同位元素(RI)を活用することで、効率的にペプチド薬剤を開発できる、全く新しい創薬システムの構築を目標とする。また構築したシステムを使った抗がん剤の開発を実践し、分子標的治療薬の開発法としての有用性を確認する。

3. 研究の特色

目印としてRIを利用することで、100万種類という膨大なペプチドの中から、病気の原因物質にのみ効果があるペプチドを効率的に選抜できる。またRIは体外から検出できるので、副作用も予測し、副作用の少ない薬剤のみを開発できる。尚、RIは開発段階でのみ使用し、最終的な薬剤はRIを含まない。

4. 将来的に期待される効果や応用分野

本ペプチド創薬システムにより、様々な病気に対して、副作用が少ない治療薬を効率的に開発できる。また、RIの付いたペプチドを診断にも利用することで、個々の患者さんに対して最も治療効果が期待できる薬剤を用いる、テーラーメイド治療を実践できる。

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

研究の全体構想

提案課題のポイント

RI標識技術

RI：放射性同位元素

新規ペプチド探索法

分子イメージング技術

ペプチド薬剤を効率的に生み出すシステムを構築

様々ながんに対応した新規分子標的治療薬の開発

国際競争力のある、わが国独自の医薬品の創出に貢献

研究基盤技術（高感度検出とイメージング）

ハロゲンは母体ペプチドの性質を保持したまま導入することが可能
放射性ハロゲン：放射線を放出し、化学的性質は非放射性ハロゲンと同じ

新規ハロゲン核種である⁷⁶Brと⁷⁷Brを製造しペプチド創薬に活用

【⁷⁷Br】

γ線を放出、半減期（57時間）が長い→基礎実験

⁷⁷Brを目印に使うと...

ペプチドの性質を維持、高感度検出が可能

任意のアミノ酸配列の位置に目印
(⁷⁷Br)を付けることができる

⁷⁷Br-Phe「どこでもOK」

⁷⁷Br-フェニルアラニン(Phe)の合成技術

高感度で親和性のあるペプチドを
スクリーニングできる

⁷⁷Br

「フェムトグラム
でも検出可能」

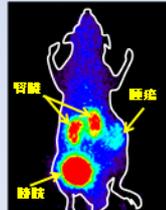
がん腫瘍

⁷⁷Br-化合物の結合検出技術

【⁷⁶Br】

PET核種なので体外からの検出が可能

体外から薬物動態情報を取得できる



「移行・滞留・排泄
情報を経時的・
非侵襲的に取得」

移行：腫瘍に集積
排泄：腎臓→膀胱

⁷⁶Br-アミノ酸のPET画像

研究の背景

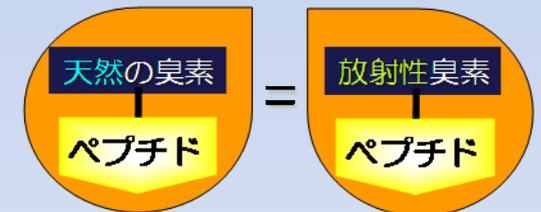
ペプチド薬剤：次世代の分子標的治療薬として期待

- 特徴
- ・ 標的分子に対する特異性が高い → 副作用が少ない
 - ・ 薬理活性が高い → 少量で高い治療効果が得られる

問題点 天然ペプチドは生体内ですぐに分解されてしまう
解決策 D体アミノ酸を組み込んだペプチドをつくる

開発の壁 膨大なD体アミノ酸含有ペプチドの中から親和性の
あるペプチドを選抜する有効な手段がない
アイデア 高感度で検出可能な放射性同位元素 (RI) の利用

「RI標識D体アミノ酸含有ペプチドライブラリー」
を作製し、開発の壁を打破



「どちらも化学的性質が同じ」

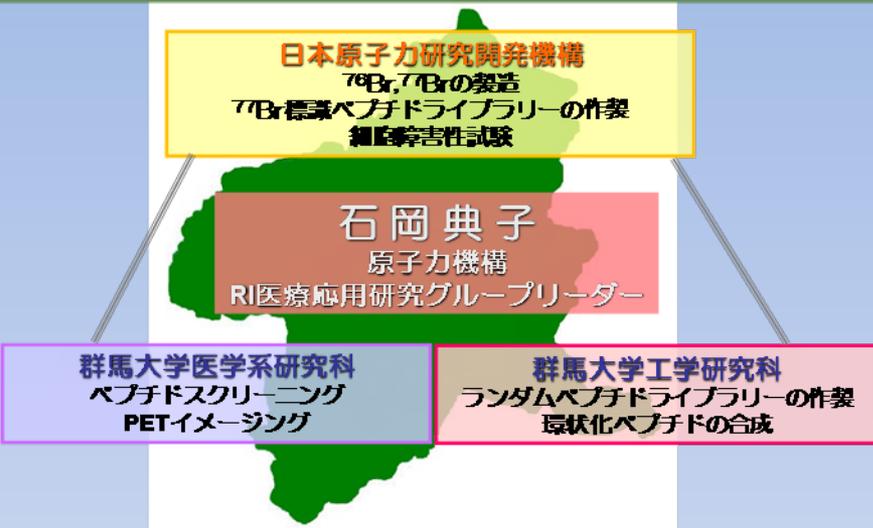
【特徴】

開発過程から最終薬剤まで
全て同じ化合物で評価できる

最終薬剤
天然の臭素含有ペプチド

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

研究実施体制



研究計画

H22・23年度 <基盤技術の確立>
77Brを利用するアミノ酸配列選定法の確立

H24年度 <システムの実証>
Her2を標的分子としてシステムの実証

H25年度 <汎用性・多様性の検討>
Her2以外の標的分子や長鎖・環状ペプチド等の多様なペプチドライブラリーで展開

汎用性、波及効果の高いペプチド創薬システムを構築

システムの実証

【システム実証のためのモデル】
乳がん・肺がんの新規分子標的治療薬
標的分子：膜タンパク質（Her2）

「スクリーニング」



- ・77Br-Pheを有する100万種類以上の“RI標識ペプチドライブラリー”
- ・Her2と親和性の高いものを77Brで高感度を選抜

「細胞障害性試験による薬理効果」

「PETイメージングによる薬物動態・有効性・安全性の評価」

候補ペプチドを選抜し、抗腫瘍効果を確認

期待される具体的な成果と波及効果

汎用性の高いペプチド創薬システムの構築
→生体内で安定なペプチド薬剤の効率的な開発

様々ながんに対する分子標的治療薬の開発

76Br-ペプチドイメージングで個々の患者の治療効果を予測
→QOLの高い個別化医療の実現

安全性が高く、優れた日本発の
革新的な医薬品の創出に貢献