

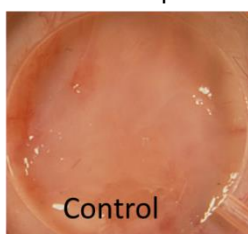
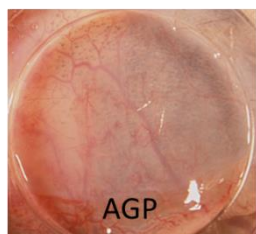
【再生医療】血管新生ペプチドとその複合体 創薬

接着作用に加えて血管新生能を有するペプチドを発見しAGP angiogenic peptideと命名

化合物とそのライブラリー、コンジュゲートの提供 + ライセンスアウト

ペプチド性血管新生因子とその複合体を基にした創薬
(再生医療) 接着作用に加え、血管新生能を有するペプチドAGPと関連化合物
=再生医療、生体材料への応用

- 心筋梗塞、脳梗塞など血管の閉塞に起因する虚血性疾患に対し新たに血管を形成することによる血管新生療法が期待されている。
- 血管新生は人工骨等の生体代用材料を用いた臓器の再生・修復の際等、生体材料の生着にも重要な役割を果たしている。
- 血管新生作用を有する比較的分子量の小さいペプチドは、毒性も無く、代謝されやすく、単独投与あるいは生体材料に結合することが可能
- 再生医療における生着：迅速な接着と血管新生とは移植後のQOLを左右
- DDS機能を持たせたバイオミメティックな生体親和性、生分解性物質はヒトでの代用組織にもなり早期治癒QOLの向上が期待できる。
- Peptide Science 2000, 373-376, 2001; BBRC, 310(1), 153-157 (2003)



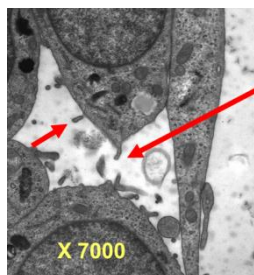
構造活性相関 *in vivo* assay

Ala-Scanから① Tyr 残基は機能発現に重要、② N末およびC末端部分は機能発現に重要ではないため末端を固定化に利用できる

ラット血管内皮細胞、三次元培養、管腔形成の形態学的証明

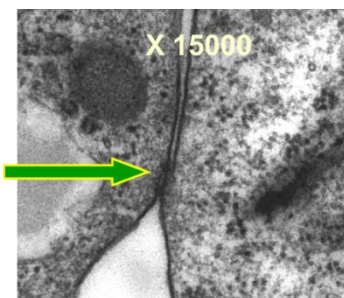
Implantation of the chamber in dorsum of mice

**高い機能性
安心・安全!**



Microvilli
微細突起が存在

細胞同士の結合に
タイトジャンクション
が存在



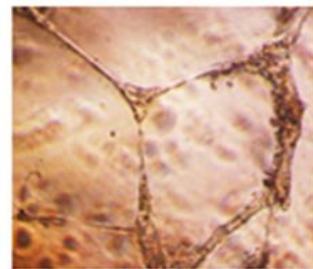
Enzyme Resistant Angiogenic Agents for Transplantation

臓器移植 → ドナー探しが難 ; 拒絶反応 → iPS技術が解決?

近年、iPS技術によって自己組織や細胞を移植することで拒絶反応を回避する再生医療の研究が盛んとなった。例えば現在、対症療法しかない糖尿病の根本治療も、自己細胞の移植(膵臓のランゲルハンス島β細胞移植)によって可能と考えられている。再生医療を目的として神経成長因子(NGF)や塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)が用いられており、一定の効果が認められているものの、細胞ががん化したり浸潤が起きることが知られており、臨床における実用上問題となっている。

AGPは毒性も、副作用も全くなく、浸潤も起こさず、安全であるが効果の持続性が短いことが実用性の難点であった(生体内で分解/代謝されやすいことに起因)。そこで、AGPの基本骨格を基に、効果の持続性に着目し、その構造を改良、細胞内酵素に耐性の化合物を開発。当該目的で、毒性の観点から非天然アミノ酸は利用せず、末端修飾や環状化でペプチダーゼ耐性を付与。(PAT.P)

アッセイには human umbilical vein endothelial cells (Promocell GmbH)を用いた

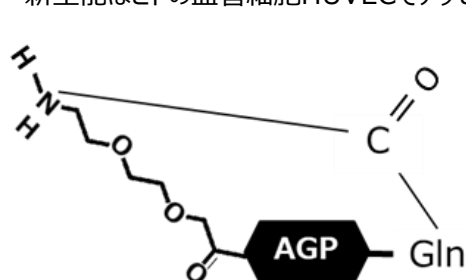


Bioorganic & Medicinal Chemistry, on line 2020 Aug 3, DOI:10.1016/j.bmc.2020.115685

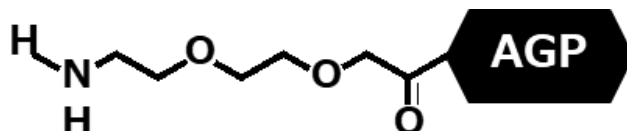
生体内酵素耐性血管新生ペプチドAGPの発明

比較的小分子ペプチドで接着作用と強い血管新生能を有し、生体材料にも適

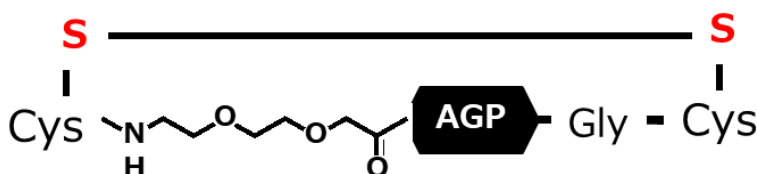
AGPは毒性も、副作用も全くなく、浸潤も起こさず、安全であるが効果の持続性が短いことが実用性の難点であった。そこで、AGPの基本骨格を基に、効果の持続性に着目し、細胞内酵素に耐性の化合物を開発。(PAT.P) 血管新生能はヒトの血管細胞HUVECでアッセイ、血管新生能を定量化



cAGP1



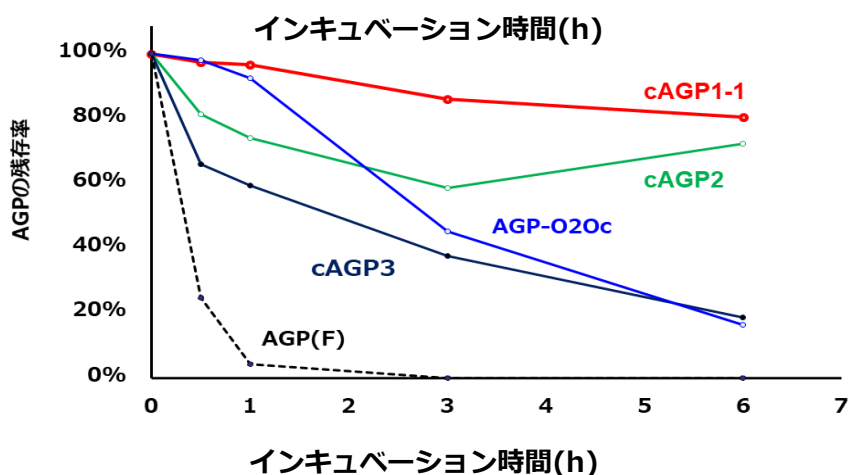
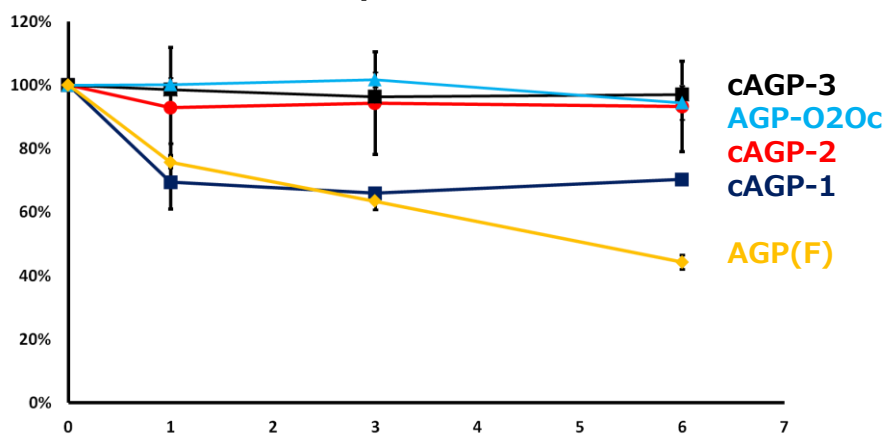
AGP-O20c



cAGP2/3

Bioorganic & Medicinal Chemistry,
on line 2020 Aug 3,
DOI:10.1016/j.bmc.2020.115685

各種AGP安定性試験から【原報参照】



アッセイには human umbilical vein
endothelial cells (Promocell
GmbH)を用いた