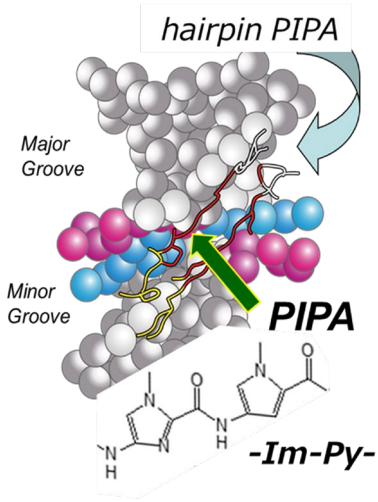
HiPep Laboratories

中分子創薬：ペプチドPIPAによる新規遺伝子制御薬の開発

① **P**yrrole **I**midazole **P**oly**A**mide (PIPA): N-methylpyrrole (Py) や N-methylimidazole (Im)を主な building blocks とするペプチド誘導体
② double-helical DNA表面には2つの溝があり、PIPAはshallow (minor) grooveに入り、DNA分子と可逆的に水素結合を介して配列特異的に結合する, そのアフィニティは高く, 配列選択性も高い
③ 難しいPIPAの製造（化学合成、精製、検定）に成功, 出発原料も自社で製造法確立した
④ PIPA関連基本特許は2017年にすべて効力がなくなった。残るは各疾患に対する物質特許だけ
⑤ どのようなDNA配列でも設計、合成が可能：分子設計・化学合成物は今後研究成果から多種の標的が生まれる期待大
⑥ PIPA は **Peptide Vehicle** (THL, 55, 4091, 2014) として DDSに使える。【例】標的DNAのAlkylation (Würtz & Dervan, Chem & Bio, 7, 153, 2000); DNA誘導体化 ***PIPA + payload = Bio-conjugates***



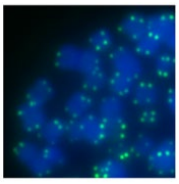
配列特異的 dsDNA 認識

PIPAは合成、精製が難しい: バイオ医薬品は精製と優れた分析技術とが不可欠。ハイペップ研は**数多くのノウハウを有し**標的毎にSOP化, 製造を可能とした。臨床試験のために世界に先駆け、品質管理法も含め**工業的製造法を確立**

Pioneer work **P. Dervan** : *Science, 282, 111 (1998), Nature, 391, 468 (1998).*

PIPAの利点、PIPAは抗体に続く次世代核酸関連医薬品候補

- 細胞膜や核膜を透過できるためベクターやデリバリー試薬なしに細胞の核に取込が可能 ➡ DDSで有利
- PIPAは疾病で上昇した遺伝子転写活性のみを抑制する ➡ 副作用の観点で有利
- PIPA はtranscription factorとの結合をブロックし、遺伝子発現を抑制する
- PIPAは微量で薬効が高い（高付加価値商品創出）
- PIPAにはsiRNAやPNAに比べ多くの利点がある
- 毒性は認められていない（3-4 weeksで尿排泄）
- 治療薬候補+特定DNAの可視化プローブに応用



HiPep PIPA web site

テロメア可視化

- PIPA は **Peptide Vehicle** (THL, 55, 4091, 2014) として DDSにも使える。【例】標的DNAのAlkylation (Würtz & Dervan, Chem & Bio, 7, 153, 2000); DNA誘導体化 ***PIPA+payload = Bio-conjugates***
- テロメア可視化計測プローブ(市販):ハイブリダイゼーションによりテロメア構造を破壊することなく可視化,蛍光強度は、テロメアDNA長に依存（**定量可能**）、高いアフィニティ、低いバックグランド、生きた細胞でも固定化サンプルでも使える

主な関連論文

Sasaki, A., et. al., *Scientific Reports,* 6, 29261, 2016; https://doi.org/10.1038/srep29261
Hirata, A., et.al., *J. Am. Chem. Soc.,* 136, 11546-11554, 2014; https://doi.org/10.1021/ja506058e

臨床応用例: 構造・薬効が論文等で公表されているPIPA

染色体テロメア可視化（検査）；TGF-β 発現阻害；進行性腎疾患；美容整形（瘢痕消滅）；動脈硬化症: Lox-1；前立腺がん; 肺線維性疾患；腎臓がん；結腸がん；慢性白血病；白血病、肺腺癌、胃癌；E-box binding (myc 抑制)

研究用試薬としてのPIPA（ハイペップ研究所から販売）
http://hipep.jp/?p=3262

受託研究・デザイン・合成・解析
(協業も含む)

（株）ハイペップ研究所 〒602-8158 京都市上京区下立売通千本東入中務町486-46
TEL: 075-813-2101, FAX: 075-801-0280, E-mail: info@hipep.jp, URL: http://www.hipep.jp/