

# TLR/Wntシグナルを標的にした肺線維症・肺がんに対する新規ペプチド開発

医学系研究科 健康発達医学寄附講座、神経内科学

寄附講座准教授 島村 宗尚



Researchmap <https://researchmap.jp/read8359>

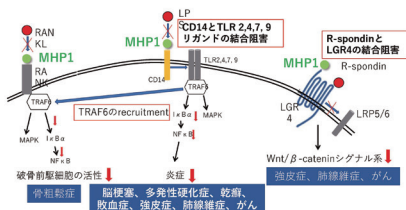
## 研究の概要

炎症の制御は脳梗塞および自己免疫疾患の治療にとって重要です。我々は、RANKLの部分ペプチドMHP1がTLR炎症を抑制することを見だし、脳梗塞、乾癩、多発性硬化症、LPS急性肺傷害モデルにおける治療効果を報告しました。一方で、新たにR-spondin/Wntシグナルの抑制作用ならびにTGFβシグナルの抑制効果があることを発見し、プレオマイシンによる皮膚硬化症・肺線維症モデル、肺がんモデルでの治療効果を見いだしています。このペプチドは破骨前駆細胞の分化促進作用はなく、RANKLによる破骨前駆細胞分化を抑制する作用も有しています。なお、本ペプチドは水溶性であり、静注による血中半減期はサルで79.4分と血中でも安定しています。

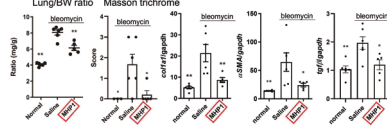
## 社会実装に向けた将来展望

物質特許(脳梗塞)と用途特許(乾癩、多発性硬化症、線維症・がん)を取得あるいはPCT出願中です。前者については、日・米・豪・加で取得、EU(英)にて各国移行、後者については、乾癩は日で取得、米・EU(英)にて各国移行、その他はPCT出願中です。様々な疾患への応用の可能性がありますので、企業との共同研究を希望しています。

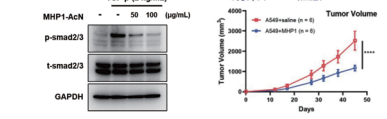
## MHP1の作用機序にもとづいた肺線維症・肺がんへの応用



## プレオマイシン気管投与モデルにおける効果



## TGFβシグナルの抑制 (MRC-5細胞) Xenograft がんモデルでの効果 (A549細胞)



## 特許

- ①炎症性サイトカイン分泌抑制活性を有するオリゴペプチド PCT/JP2016/064446  
特許証:JP6598036, US10517926, AU2016265523, CA2986218
- ②炎症性皮膚疾患の予防又は治療剤 PCT/JP2017/40115 特許証:JP6710416
- ③脱髄疾患の予防又は治療剤 PCT/JP2020/047800
- ④Wntシグナル伝達経路の抑制剤 PCT/JP2021/035368

## 論文

1. Ju, N., Hayashi, H., Shimamura, M., et al. Prevention of Acute Lung Injury by a Novel CD14-Inhibitory Receptor Activator of the NF-κB Ligand Peptide in Mice. *ImmunoHorizons*, 5(6), 438–447 (2021).
2. Ju, N., Shimamura, M., et al. Preventative effects of the partial RANKL-peptide MHP1-AcN in a mouse model of imiquimod-induced psoriasis. *Scientific Reports*, 9(1), 15434 (2019)
3. Shimamura M., Nakagami H., et al. Development of a novel RANKL-based peptide, microglial healing peptide1-AcN (MHP1-AcN), for treatment of ischemic stroke. *Sci Rep* 8, 17770 (2018).
4. Shimamura M., Nakagami H., et al. Therapeutic Effects of Systemic Administration of the Novel RANKL-Modified Peptide, MHP1, for Ischemic Stroke in Mice. *Biomed Res Int* 2018, 4637084 (2018)
5. Kurinami H., Shimamura M., et al. A Novel Therapeutic Peptide as a Partial Agonist of RANKL in Ischemic Stroke. *Sci Rep* 6, 38062 (2016).
6. Shimamura M., Nakagami H., et al. OPG/RANKL/RANK axis is a critical inflammatory signaling system in ischemic brain in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 8191–8196 (2014).

## 参考URL

<http://www.cgt.med.osaka-u.ac.jp/vme/index.html>

## キーワード

RANKL, TLR, R-spondin, Wnt, 肺線維症, がん, 脳梗塞