

【目的】我々が発見したトロンボモジュリン (TM) 由来新規血管内皮保護ペプチドを、造血細胞移植後合併症である類洞閉塞症候群 (SOS) 予防薬としての薬事承認を目指した治験に橋渡しするため、現在の候補化合物の中から最終開発化合物を決定することを目的とする。

【方法】これまでに TM 分子の 40 アミノ酸からなる 5 番目の上皮細胞増殖因子様領域 (E5) に血管新生作用や血管保護作用が存在することを見出している。E5 は 2 つの S-S 結合により 3 つのループ構造 (A, B, C ループ) をもつため、それぞれの構造をペプチド合成し、どのループにこのような作用が局在するのか培養血管内皮細胞を用いて検討する。

造血細胞移植後に SOS を発症する場合は輸血不応性の血小板を併発していることが多い。従って SOS の予防剤は血液凝固系に作用しないものが望ましい。E5 にはトロンビンとの結合能が残存しているため、血小板減少患者に使用すると出血の副作用が懸念される。内皮保護活性をもつループが血液凝固系へ与える影響をプロトロンビン時間 (PT) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (APP) を測定して確認する。

培養血管内皮細胞を用いた実験で血管保護作用をもつ TM の最小分子が決定されれば、その効果をマウス移植 SOS モデルで検証する。

【結果】E5 の C ループに血管内皮細胞増殖刺激作用や、タクロリムスによるアポトーシスから血管内皮細胞を保護する作用があることが明らかとなった。また、この C ループは PT や APPT に影響しないことから、血液凝固系への作用はないと判断された。マウス SOS モデルにおいて SOS の予防効果も確認できた。

トロンボモジュリンの構造と血管内皮保護作用を発揮する最小単位の同定とその機序

