

研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

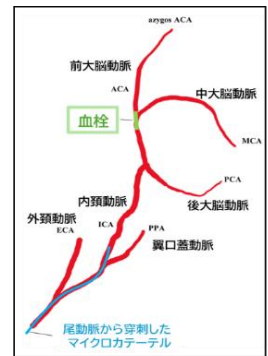
現所属	東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科
氏名	小松鉄平
研究テーマ	抗フィブリン抗体と変異ウロキナーゼの融合体による急性期脳梗塞に対する新規血栓溶解剤の開発

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
(図表、写真等の貼付を含む)

脳卒中診療で使用している tissue plasminogen activator(t-PA)の限界を痛感し、脳出血を低減し血栓を特異的に効率よく溶解する新規血栓溶解剤開発、そして臨床応用のための基礎研究を考案した。本研究は、血栓へのターゲット能に優れた抗不溶性フィブリン(IF)抗体フラグメントと改変ウロキナーゼ(UK)との融合タンパクの急性期脳梗塞に対する血栓溶解効果を動物実験によって証明することである。

血栓溶解剤の効果検証が可能な血栓塞栓性脳梗塞ラットモデルの開発に成功

従来の脳梗塞動物モデルは、外頸動脈の結紮を要し、ヒト臨床の急性期脳梗塞とは血液循環が異なるため、血栓部位への薬剤ターゲティングを評価するには欠点であった。そのため、血栓溶解剤の薬効と脳出血副作用を評価可能かつ、ヒト臨床と同様の脳主幹動脈閉塞を的確に模倣したラット脳梗塞モデルの作製を行った。ラット尾動脈よりマイクロカテーテルを挿入し、X線で視認可能な血栓を左中大脳動脈起始部に留置した血栓塞栓性脳梗塞ラットモデル作製方法を確立し論文化した (Tepei Komatsu, et al. Transl Stroke Res. 16: 1331, 2025)。尾動脈に点滴針を穿刺するのみで頸動脈の結紮を要しない、再現性が高く短時間で低侵襲に作製可能なモデルである。



血栓による中大脳動脈起始部閉塞の模式図

出血と血栓溶解の相反する作用を制御した新規血栓溶解剤 AMU1114 の開発に成功

新規血栓溶解剤 (AMU1114) は抗 IF 抗体 1101 抗体の Fab フラグメントと改変 UK との融合タンパクであり、UK が血漿中で不活性である特長を生かしつつ、IF 結合能が低い欠点を抗 IF 抗体 1101 により補っている。また、UK のアミノ酸配列に改変を加え、プラスミンによる活性化の際に主鎖が切断され UK 活性部位が IF から離れる欠点を解消した。さらに UK 型 plasminogen activator 受容体 (uPAR) 結合部位に欠損変異を加えた。uPAR に結合できないため、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)活性を阻止し脳出血を軽減し、出血と血栓溶解の相反する作用を制御することに成功した。

重要な要素	現在の治療薬 t-PA	本研究開発の AMU1114
血栓特異性	低い	高い
副作用抑制	血栓以外での活性あり → 脳出血が発生	血栓以外での活性なし → 脳出血の発生なし
	↓	↓
	低い薬物送達能	高い薬物送達能
	血栓溶解薬の薬物送達能	

ヒト臨床に類似した血栓塞栓性脳梗塞ラットモデルを用い AMU1114 の効果検証と特許申請

本研究で開発した血栓塞栓性脳梗塞ラットモデルを用いて AMU1114 の効果検証を行った。対照薬は、ワンショット静脈投与が可能な t-PA である tenecteplase (現在日本では臨床試験中) を用いた。tenecteplase では血栓溶解を示さなかった同じモル数で AMU1114 のワンショット静注は血栓溶解をもたらし、出血も伴わないことを確認し、特許を申請した (特願 2024-022616)。AMU1114 は塞栓周囲組織における MMP 活性を起こさないため出血リスクを低下し、脳梗塞発症 24 時間へ適応拡大できる可能性を有する。

AMU1114 のターゲティング性能の測定 AMU の体内分布と動態を測定するため、量子科学技術研究開発研究機構との共同で、AMU1114 の放射ラベル体を作製した。DTPA と p-SCN-Bn-CHX-A''-DTPA とともに、AMU 一分子あたり 2 個のキレートを安定に導入する反応条件を確立した。

研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科
氏 名	小松鉄平
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線を引く</u>こと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。 	
1	<u>Tepei Komatsu</u> , Hiroki Ohta, Misato Takeda, Yasuhiro Matsumura, Masayuki Yokoyama, Zuojun Wang, Hirotaka James Okano, Yasuyuki Iguchi. Novel Rat Model of Embolic Cerebral Ischemia Using a Radiopaque Blood Clot and a Microcatheter Under Fluoroscopy. Transl Stroke Res. 16. 1331-1339. 2025. 査読有.
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025年10月	第142回成医会総会、 <u>小松鉄平</u> 、宿題報告：脳梗塞後遺症ゼロへの戦略
2	2025年10月	第68回日本脳循環代謝学会学術集会、 <u>小松鉄平</u> 、学会認定研究シンポジウム：抗不溶性フィブリン抗体と変異ウロキナーゼの融合体による急性期脳梗塞に対する新規血栓溶解剤の開発
3	2024年3月	第49回日本脳卒中学会学術集会、 <u>小松鉄平</u> 、 <u>太田裕貴</u> 、 <u>武田美聡</u> 、 <u>松村保広</u> 、 <u>横山昌幸</u> 、 <u>王作軍</u> 、 <u>岡野ジェイムス洋尚</u> 、 <u>井口保之</u> 、X線視認性血栓とマイクロカテーテルを用いた新規ラット脳梗塞モデルの開発
4	2024年2月	International Stroke Conference 2024、 <u>Teppei Komatsu</u> 、 <u>Hiroki Ohta</u> 、 <u>Misato Takeda</u> 、 <u>Yasuhiro Matsumura</u> 、 <u>Masayuki Yokoyama</u> 、 <u>Zuojun Wang</u> 、 <u>Hiroataka James Okano</u> 、 <u>Yasuyuki Iguchi</u> 、A Novel Model of Ischemia in Rats with MCA Occlusion Using a Radiopaque Blood Clot and a Microcatheter under Fluoroscopy
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2026年3月	第51回日本脳卒中学会学術集会、 <u>小松鉄平</u> 、 <u>太田裕貴</u> 、 <u>吉岡美聡</u> 、 <u>花岡慎悟</u> 、 <u>松村保広</u> 、 <u>横山昌幸</u> 、 <u>王作軍</u> 、 <u>白石貢一</u> 、 <u>岡野ジェイムス洋尚</u> 、 <u>井口保之</u> 、抗不溶性フィブリン抗体と変異ウロキナーゼの融合体による急性期脳梗塞に対する新規血栓溶解剤の開発
2		
3		
4		
5		
6		