

NEWS RELEASE

会社名 株式会社ティムス
代表者名 代表取締役社長 若林 拓朗
(コード：4891 東証グロース市場)
問合せ先 取締役 伊藤 剛
(TEL. 042-307-7480)

日本薬学会 第38回創薬セミナーでのSMTP化合物に関する講演のお知らせ

株式会社ティムス（以下「当社」という）は、当社の取締役会長 蓮見恵司が公益社団法人日本薬学会 第38回創薬セミナー（開催地：山梨県北杜市、開催期間：2023年7月12日（水）～14日（金））において講演を行いましたことを、お知らせいたします。

1. 講演の概要

講演日： 2023年7月14日（金）
タイトル： 「血栓溶解促進物質 SMTP の発見と開発」
創薬セミナーHP <https://www.pharm.or.jp/seminar/>
日本薬学会 HP <https://www.pharm.or.jp/>

2. 講演の内容

血栓溶解を促進する化合物の探索において演者らが東京農工大学で発見した小分子 SMTP は、生理的な血栓溶解を促進するとともに抗炎症作用と抗酸化作用を併せ持ち、動物モデルを用いた試験で脳梗塞改善に著効を示します。同大学と当社は SMTP 同族体の一つを脳梗塞治療薬候補として開発を進め、2021年に前期第Ⅱ相臨床試験を完了しました。

本講演では、SMTP の発見、作用機序、薬理活性、開発について紹介しました。

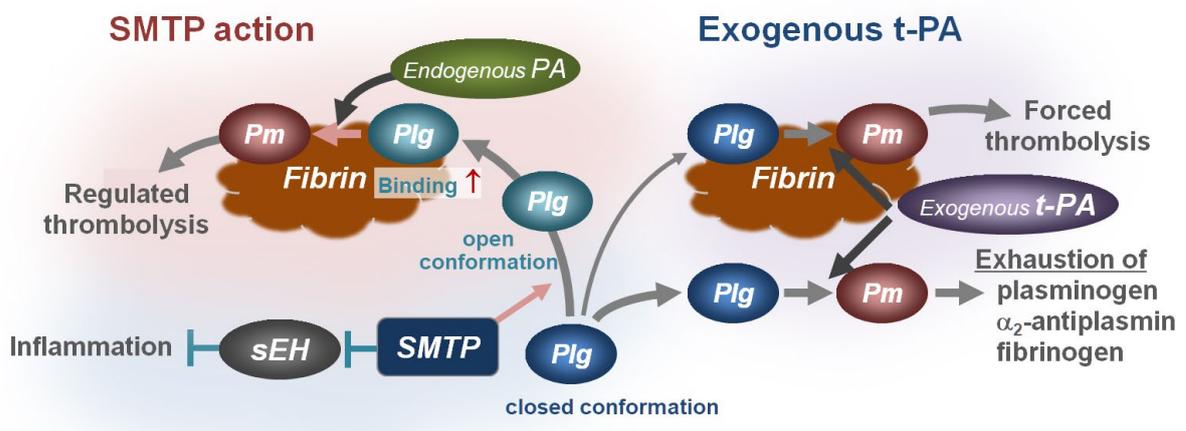
【概要】

生理的血栓溶解を促進する化合物の探索研究の過程で東京農工大学が発見した、SMTP を含む様々な微生物由来の生理活性物質の作用評価において、予期せぬメカニズムが明らかとなった。zymogen modulation と名付けられたこの作用は、活性物質が線溶因子 zymogen のコンホーメーション変化を誘導することにより、zymogen の活性化や局在を変えるというものであった。血液凝固・線溶系では、傷害等の刺激に応じて各因子のコンホーメーション変化が起こり、これにより、複雑かつ秩序立った zymogen 活性化の制御が行われる。発見した化合物の多くはこの仕組みを利用して反応を制御していることが分かった。SMTP (*Stachybotrys microspora* triprenyl phenol) は、プラスミノーゲンのコンホーメーション変化を誘導し、フィブリン結合を促進することにより生理的線溶を加速する。

SMTP はクロカビ *S. microspora* が生産する一群の新規トリプレニルフェノール代謝物であり、東京農工大学はこれまでに 66 種の同族体を発見している。SMTP の薬理活性は、上述のプラスミノーゲンへの作用に加えて、抗酸化作用および可溶性エポキシドヒドロラーゼ (sEH) 阻害による抗炎症作用によりもたらされるもので、これらの複合的な作用により、SMTP は脳や他の組織での出血を抑えつつ脳梗塞改善作用を示すと考えられる（図参照）。物理的一過性脳虚血モデルにおいては、血栓溶解酵素 t-PA が出血転換を助長するのに対し、SMTP はこれを抑制する。

2017年から2021年にかけて実施した、SMTP 同族体 BIIB131（以前の名称 TMS-007）の発症 12 時間以内の急性期脳梗塞患者を対象とするプラセボ対照無作為化二重盲検前期第Ⅱ相試験（41 施設、組入れ患者 90 人＝プラセボ 38、実薬 52）では、BIIB131 の忍容性は概ね良好で、BIIB131 投与群ではプラセボ投与群と比較してモディファイド・ランキン・スケール（mRS）で評価した 90 日後の患者の自立度の改善が見られた。

(図)



SMTP と t-PA の作用の比較 (Br J Clin Pharmacol 2022, <https://doi.org/10.1111/bcp.15651> より引用)
 SMTP はプラスミノゲン (Plg) のコンホーメーション変化によりフィブリンの結合を促進する。これにより plasminogen activator (PA) による Plg の plasmin (Pm) への変換が進行する。したがって、SMTP の作用はフィブリンと内因性 PA に依存し、このメカニズムによって生理的血栓溶解が促進される。さらに、SMTP は sEH 阻害により炎症を抑制すると考えられる。治療目的で投与する t-PA は生理的レベルをはるかに超える血中濃度となり、フィブリン結合 Plg だけでなく循環 Plg も活性化する可能性がある。このメカニズムにより、凝固線溶因子の消耗と出血リスクの上昇を来す可能性がある。

【株式会社ティムスについて】

黒カビ由来の SMTP 化合物群から成る、差別化された革新的なパイプラインを保有するバイオベンチャー。リードパイプラインの TMS-007 は、急性期脳梗塞を適応症としており、前期第Ⅱ相臨床試験において高い有効性と安全性を示し、2021 年 5 月にその権利を米国バイオジェン社に譲渡。後続の新薬パイプラインである TMS-008 は、急性腎障害等を適応症として開発を進めている。また、アカデミア等の研究をグローバルの医薬品市場に展開することを目指し、主に国内のアカデミアの早期開発段階の創薬シーズに着目し、新規パイプラインの拡充を図っている。

詳細は当社ウェブサイト (<https://www.tms-japan.co.jp>) をご覧ください。

以上