

CLINIC TERRAIN

科学モノグラフ

Semax：ACTH由来の神経活性シグナル伝達と投与経路に制約されたエビデンス

本モノグラフは、ヘプタペプチドMet-Glu-His-Phe-Pro-Gly-ProとしてSemaxを評価する。ACTH由来の同一性、BDNF/TrkBの生物学、虚血モデル、限定的なヒト鼻腔内神経生理を整理し、これらの知見を注射へ転用しない。

版 5.0

10 件の参考文献

正確なヘプタペプチド配列

エビデンスの基準日 2026-08-23

www.clinicterrain.com/ja/kenkyu/peptide/semax

要旨

本モノグラフは、ヘプタペプチドMet-Glu-His-Phe-Pro-Gly-ProとしてSemaxを評価する。ACTH由来の同一性、BDNF/TrkBの生物学、虚血モデル、限定的なヒト鼻腔内神経生理を整理し、これらの知見を注射へ転用しない。

主要な知見

01・分子の同一性と実体の特定

Semaxは明確に定義されたヘプタペプチドMet-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Proであり、ACTH(4-7)モチーフをPro-Gly-Proで延長したものである。「Samax」ではなく、配合物でもない。

02・ヒトでの最終検証

小規模な安静時fMRI研究は健康な24人を対象に、ネットワークレベルの変化を報告した。小規模または方法に限界のある脳卒中コホートは、現代の脳卒中診療との比較が必要な治療背景で臨床シグナルを報告している。

03・反対所見と因果関係の限界

画像変化は認知利益を確立せず、同等でない歴史的対照は普遍的な神経保護の主張を支持しない。長期安全性と注射の安全性は未解決である。

目次

科学的立場

分子プロファイル

因果的な裏づけの強さと外挿の限界

歴史的・国際的な研究の蓄積

1989年・ACTH(4-7)-PGP実験プログラムは現代の索引習慣に先行

1999-2001年・初期のロシアのヒト神経保護プログラム

機序と生化学に基づく推論

制約あり・ACTH由来でもACTHの内分泌作用を意味しない

測定済み・鼻腔曝露後に複数の分子層が収束

未解決・歴史的臨床シグナルには現代の反実仮想が必要

ACTH由来であることは現在の薬理を定義しない

BDNF/TrkBは発展した機序軸である

虚血は神経免疫ネットワークを動員する

ヒト画像は標的関与に類するエビデンスである

確立していること

未解決のこと

七つのエビデンス階層

分子同一性の規則を適用する

到達可能性の規則を適用する

因果的な裏づけの強さに関する規則を適用する

ヒトでの判定に関する規則を適用する

外挿の規則を適用する

反証の規則を適用する

分子の同一性と実体の特定

生化学的機序と標的構造

In vivo薬理と曝露

統合生理学と個人の背景

ヒトでの最終検証

反対所見と因果関係の限界

科学的結論

分子同一性

BDNFとTrkBの研究プログラム

虚血と神経免疫機序

ヒト神経画像

脳卒中の臨床文献

橋渡しの境界

方法、対象範囲、追跡可能性

何がこの命題を誤りと示し得るか

今後の研究課題

著者の役割と説明責任

科学的立場

本モノグラフは分子から出発し、生化学、細胞機序、曝露、統合生理学へと因果の連鎖をたどる。集団研究は、その最終段階の検証に位置づける。実際に検証された命題の評価には役立つが、分子を定義したり因果モデルを置き換えたりすることはできない。

同一性は、何が存在するかを確定する。生化学は、何が反応し得るかを明らかにする。薬理学は、その反応が成立する条件に到達できるかを明らかにする。生理学は、それに対して系がどう応答するかを示す。ヒトの統計的観察は最後に置かれ、実際に研究された投与経路、曝露、集団、アウトカムのみを判定する。

集団平均から分子を同定したり、機序を生み出したり、個人の反応を決定したりすることはできない。実証された機序であっても、示された因果段階の範囲に限定される。最終段階の研究は、特定の条件における機序の実現を支持または反証できるが、その基礎となる化学を書き換えることはできない。

分子プロフィール

Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro、ACTH(4-7)関連ヘptaペプチド

メラノコルチン由来の神経活性ペプチドアナログ

BDNF/TrkB・神経免疫転写・急性のネットワーク結合性

SemaxはACTHでも「Samax」でもない。鼻腔内のエビデンスは注射時の曝露を確立せず、急性の神経シグナルを臨床的神経保護と呼び替えることもできない。

因果的な裏づけの強さと外挿の限界

鼻腔内Semaxは動物のBDNF/TrkB関連生物学を変化させ、ヒトに急性で測定可能な結合性への作用を生じさせる。

I-IIは前臨床で発展；IIIはヒト鼻腔内神経生理について部分的

限定的な鼻腔内神経学報告ではクラスC/D；非経口の主張はE

ヒト薬物動態と、分子または画像上の標的関与を、患者に重要な持続的機能へ結び付ける独立した試験。

BDNFの変動、トランスクリプトーム変化、fMRI結合性だけでは、認知増強、脳卒中からの回復、全身再生を証明しない。

この評価は、明示された投与経路、集団、アウトカムだけに適用される。分子の生化学的知見に順位をつけたり、その知見を生み出したりするものではない。

利益は、因果連鎖の下流で行う臨床的判断である。科学的な対象はまず作用そのものとなる。何が、どの曝露で、どの生物学的状態において変化し、どこで推論を止めるべきかを問う。

歴史的・国際的な研究の蓄積

Semaxはソ連／ロシアのACTH断片アナログであり、少なくとも1980年代後半から研究され、1990年代以降はヒト脳卒中の論文もある。正確な実体が一世紀前から存在するわけではないが、現代の英語のみのレビューが示すよりも深い橋渡し研究の歴史を持つ。

ロシアの文献群は、本来の経路、用量、治療時代の背景、方法とともに統合しなければならない。歴史的使用は、長く使われたことによる証明でも、削除の理由でもない。

1989年・ACTH(4-7)-PGP実験プログラムは現代の索引習慣に先行

ロシアの一次実験は、空間学習に対するACTH(4-7)-PGPの用量特異的作用を報告した。これは、正確な配列の系譜が、近年のトランスクリプトーム・画像論文より数十年前に実験研究されていたことを示す。[7]

1999–2001年・初期のロシアのヒト神経保護プログラム

臨床論文は、急性虚血性脳卒中と低酸素後脳症を検討し、用量、神経学的・電気生理学的観察を含んでいた。当時の比較対象と報告基準は現代の効果推定を制限するが、直接のヒトエビデンスであり、整理から除いてはならない。[8,9,10]

機序と生化学に基づく推論

生化学的な命題は、臨床試験がなくても強い説明力を持ち得る。ただし、その前提、曝露、適用範囲は明確でなければならない。以下の各記述には、その根拠となる推論の種類を付記する。

制約あり・ACTH由来でもACTHの内分泌作用を意味しない

Semaxは短いACTH由来の核を保ちPro-Gly-Proを加えるが、完全なホルモンを含まない。配列の関係は設計の由来を裏付けるもので、メラノコルチン作用や副腎作用の自動的な同等性を示さない。[1,7]

測定済み・鼻腔曝露後に複数の分子層が収束

BDNFタンパク質、TrkBリン酸化、神経免疫転写産物、急性の結合性変化は異なる系で測定されている。その収束は生物活性の根拠を強めるが、近位の結合標的は完全には解明されていない。[1,2,4,5,6]

未解決・歴史的臨床シグナルには現代の反実仮想が必要

ある治療時代の改善を、現在の脳卒中診療経路へそのまま移すことはできない。現代の再灌流、画像診断、リハビリテーション、事前規定された機能転帰は、別の因果比較を構成する。[3,8,9,10]

ACTH由来であることは現在の薬理を定義しない

SemaxはACTH(4-7)関連の核を保ちPro-Gly-Proを加える一方、完全なACTH配列を欠く。この構造は独自の神経活性特性を支持し、ACTHの内分泌作用を自動的に引き継ぐことを妨げる。[1,2]

BDNF/TrkBは発展した機序軸である

動物研究は、鼻腔内曝露後のBDNFタンパク質の変動、TrkBリン酸化、関連転写産物の変化を示す。これらの観察は、配列、経路、神経栄養シグナルのカスケードを結び付ける。[1,4]

虚血は神経免疫ネットワークを動員する

実験的局所虚血では、サイトカイン、免疫応答、ストレスのプログラムにSemax関連変化が生じる。このような時間に敏感な損傷環境を、非虚血脳の疲労、注意、認知と同一視することはできない。[5]

ヒト画像は標的関与に類するエビデンスである

鼻腔内投与後の急性結合性変化は、研究された条件下で神経応答があることを示す。生物作用の所在は示すが、その大きさ、持続性、患者利益は確立しない。[2,6]

確立していること

正確なヘプタペプチド配列

BDNF/TrkBの前臨床シグナル

ヒト鼻腔内神経生理

未解決のこと

現代の対照下での有効性

注射の薬物動態と転帰

長期安全性

七つのエビデンス階層

階層I-VIは、因果とその実現可能性のモデルを構築する。続いてヒトでの観察と対照臨床試験が、実際に研究された投与経路、曝露、集団、アウトカムの条件下で命題全体を検証する。試験は最終的な判定であり、分子の真実を生み出すものではない。

- I. 分子の同一性と化学：正確な配列、末端の化学構造、製剤、投与経路は何か。
- II. 生化学と標的構造：どの反応、結合事象、シグナル段階が物理的に可能か。
- III. 細胞とex vivo組織：関連する細胞や単離組織系に何が起こるか。
- IV. 動物・in vivo薬理：統合された生体内で、曝露は機序の成立条件に到達するか。
- V. 統合生理学と外挿：組織状態、フィードバック、用量、個人の生理的背景は応答をどう変えるか。
- VI. ヒト薬物動態と観察シグナル：その実体はヒトで存在し、忍容され、何らかのシグナルと関連するか。
- VII. 対照臨床試験：特定のプロトコルは、事前に定めた患者にとって重要なアウトカムを変えるか。

分子同一性の規則を適用する

SemaxはACTHでも「Samax」でもない。鼻腔内のエビデンスは注射時の曝露を確立せず、急性の神経シグナルを臨床的神経保護と呼び替えることもできない。

到達可能性の規則を適用する

ヒトの神経生理・臨床報告は主に鼻腔内投与を扱う。これらを注射経路へ自動的に転用することはできない。したがってSemaxの決定的な曝露の境界は、分子、製剤、投与経路ごとに定まる。

因果的な裏づけの強さに関する規則を適用する

鼻腔内Semaxは動物のBDNF/TrkB関連生物学を変化させ、ヒトに急性で測定可能な結合性への作用を生じさせる。現在の因果の深さは、I-IIは前臨床で発展、IIIはヒト鼻腔内神経生理について部分的である。この等級は機序のどの連結が実証されたかを表すもので、消費者向けの評価点ではなく、一般的な利益の約束に置き換えることもできない。

ヒトでの判定に関する規則を適用する

限定的な鼻腔内神経学報告ではクラスC/D、非経口の主張はEである。この終端の記述が答えるのは、実際に観察された集団、経路、曝露、転帰だけであり、Semaxの因果連鎖の別の連結を格上げしたり無効にしたりするものではない。

外挿の規則を適用する

ヒト薬物動態と、分子または画像上の標的関与を、患者に重要な持続的機能へ結び付ける独立した試験。BDNFの変動、トランスクリプトーム変化、fMRI結合性だけでは、認知増強、脳卒中からの回復、全身再生を証明しない。

反証の規則を適用する

決定的な命題のいずれかが成立しなければ、解釈を変えなければならない。Semaxでは次の検証を事前に定める。真正性を確認した材料でBDNF/TrkBの変動を再現できなければ、神経栄養モデルは弱まる。投与経路別のヒト曝露がなければ、鼻腔内投与の薬理学的解釈が損なわれる。結合性が変化しても持続的機能がなければ、画像を臨床利益と同一視する推論は反証される。これらは結論に実際に作用する境界であり、好意的な説明の後に付け加える研究課題ではない。

分子の同一性と実体の特定

Semaxは明確に定義されたヘptaペプチドMet-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Proであり、ACTH(4-7)モチーフをPro-Gly-Proで延長したものである。「Samax」ではなく、配合物でもない。

生化学的機序と標的構造

前臨床研究はBDNF/TrkBおよび神経可塑性に関連する変化を報告する。ネットワークや分子の調節は標的関与であり、認知的・臨床的利益の証明ではない。

In vivo薬理と曝露

ヒトの神経生理・臨床報告は主に鼻腔内投与を扱う。これらを注射経路へ自動的に転用することはできない。

統合生理学と個人の背景

BDNF/TrkBシグナル、神経免疫転写、ネットワーク結合性は、状態と時間に依存する。その意味は、急性虚血、回復、疲労、それ以外は健康な脳で異なる。神経生理応答は系が変化したことを示すが、持続的な認知や神経機能には、一貫した下流の経過が必要であり、より大きいバイオマーカー信号だけでは足りない。

ヒトでの最終検証

小規模な安静時fMRI研究は健康な24人を対象に、ネットワークレベルの変化を報告した。小規模または方法に限界のある脳卒中コホートは、現代の脳卒中診療との比較が必要な治療背景で臨床シグナルを報告している。

反対所見と因果関係の限界

画像変化は認知利益を確立せず、同等でない歴史的対照は普遍的な神経保護の主張を支持しない。長期安全性と注射の安全性は未解決である。

科学的結論

Semaxには明確な分子同一性、生物学的に一貫した前臨床エビデンス、限定的なヒト鼻腔内シグナルがある。経路、評価項目、現代の比較対象が、許される推論を定める。

分子同一性

SemaxはMet-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro、すなわちACTH(4-7)関連テトラペプチドをPro-Gly-Proで延長したものである。SemaxでもACTHでも混合物でもない。延長と完全なACTH配列の欠如は、独自の内分泌・神経活性特性にとって中心的である。[1,2]

ヒト研究の多くは鼻腔内投与を用いる。動物の機序研究でも鼻腔内曝露がよく用いられる。そのため注射使用より一貫した投与経路の連鎖があるが、ヒト鼻腔内薬物動態と組織曝露の特徴付けは未完成である。

[1,2,3]

BDNFとTrkBの研究プログラム

ラット海馬では、単回鼻腔内投与によりBDNFタンパク質、TrkBリン酸化、選択されたBDNFおよびTrkB転写産物が増加した。同じ実験は条件付け回避行動の改善も報告した。これにより同一種の分子シグナルと行動評価項目が結び付く。[1]

別のラット前脳基底部研究では、特異的かつ可逆的な結合と、鼻腔内投与後のBDNF増加が確認された。これらは神経栄養機序を支持するが、ヒトの近位分子標的と治療的曝露-応答関係は未解決である。[4]

虚血と神経免疫機序

げっ歯類局所虚血のトランスクリプトーム研究では、Semaxが免疫応答、サイトカイン、ストレス応答、リボソームの遺伝子プログラムを変えることが示された。データは、神経保護がある場合、孤立した単一栄養経路ではなく神経免疫の協調が関わり得ることを示唆する。[5]

虚血モデルは時間に敏感な特有の生物環境を作る。実験的閉塞後に観察された機序が、健康な脳の認知、疲労、注意を改善すると仮定してはならない。[5]

ヒト神経画像

小規模な安静時fMRI研究は健康な24人を含み、14人が鼻腔内Semax、10人がプラセボを受けた。研究者は投与数分後に、デフォルトモードネットワークの吻側下位成分の変化を報告した。[2]

Selank、Semax、プラセボを比較する、より大きなコネクトーム実験は、扁桃体-側頭ネットワークに関わる急性機能結合変化を報告した。これは標的関与に類する神経生理シグナルであり、記憶改善や脳卒中回復の直接的エビデンスではない。[6]

脳卒中の臨床文献

歴史的な臨床報告は、脳卒中診療にSemaxを追加した際の神経学的シグナルを記述してきた。入手可能な報告は小規模で、記述が不完全なことが多く、現代の再灌流、画像診断、リハビリテーション基準と一致しない可能性のある治療背景に位置する。[3]

現代の主張には現代の比較対象が必要である。歴史的または同等でない診療に対するシグナルから、現在の血栓溶解、血栓回収、抗血栓管理、体系的リハビリテーションに上乗せする利益を定義することはできない。[3]

橋渡しの境界

Semaxには明確な分子、生物学的に一貫した前臨床エビデンス、測定可能な急性のヒト鼻腔内神経生理がある。一方、投与経路別薬物動態、事前規定された患者に重要な評価項目、長期安全性を備えた、成熟し独立再現された臨床研究プログラムを欠く。[1,2,3,6]

画像変化、BDNF変動、トランスクリプトーム応答は、それぞれ一つの生物学的段階を示す。どれも単独では、広範な向知性作用や神経保護効果を確立しない。注射使用には、曝露から始まる別個のエビデンス連鎖が必要となる。[1,2,5]

方法、対象範囲、追跡可能性

本書は、選定した一次資料に基づく機序中心のモノグラフである。システマティックレビューとしての網羅性は主張しない。検索で結果が見つからないことは、作用が存在しない証拠ではない。

検索対象はPubMed/MEDLINEの一次資料、索引化されたロシア語抄録、参考文献の連鎖をたどって得られる分子同定・歴史・橋渡し研究である。言語、地域、規制上の位置づけ、雑誌の流行はエビデンスの等級ではない。

12の詳述された主張単位に、2件の歴史記録と3件の機序推論記録を加え、完全な文献集合では10件を引用する。

同一性 → 物理的制約 → 測定された反応または結合 → 到達可能な曝露 → 系の応答 → アウトカム。統計的有意差が機序を生み出すことはなく、機序のもっともらしさが患者のアウトカムを生み出すこともない。

引用番号は索引化された記録へ直接つながる。この文献群は本書の主張を裏づけるためのものであり、網羅的なシステマティックレビュー検索として提示するものではない。索引から閲覧できること自体が研究のエビデンス区分を高めるわけではない。

何がこの命題を誤りと示し得るか

科学的モノグラフは、機序が成立し得る理由だけでなく、どのような観察が推論を弱め、覆すかも明示しなければならない。

真正性を確認した材料でBDNF/TrkBの変動を再現できなければ、神経栄養モデルは弱まる。

投与経路別のヒト曝露がなければ、鼻腔内投与の薬理学的解釈が損なわれる。

結合性が変化しても持続的機能がなければ、画像を臨床利益と同一視する推論は反証される。

今後の研究課題

有用な研究課題は、分子の同一性からアウトカムへ至る連鎖の最も弱い部分を解決する。同じ種類の観察を増やすだけではない。

ヒト鼻腔内薬物動態と組織曝露の研究

現代の脳卒中補助療法の対照試験

機能評価項目を事前規定した認知試験

画像知見の独立した再現

長期の鼻腔忍容性

非経口の主張に先立つ独立した注射薬物動態

著者の役割と説明責任

Clinic Terrain Clinical Intelligence Unitの臨床研究者Valentine Wibowoが、概念設計、エビデンスの統合、科学的解釈、執筆を担当した。dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPHが医学的確認を行い、英語の原出版物を承認した。内部の医学的確認を独立した査読と表示するものではない。

新しい患者データの収集や、新たなヒト研究は行っていない。著者と医学的確認者は、個人的な金銭的利益相反がないことを表明する。Clinic TerrainとKlinik Pratama Cepat Sehatは臨床サービスを提供しており、その組織的な関係を開示する。

参考文献

- [1] Dolotov et al. Brain Res. 2006;1117:54-60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16996037/>
- [2] Lebedeva et al. Bull Exp Biol Med. 2018;165:653-656.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225715/>
- [3] Gusev et al. Zh Nevrol Psikhiatr. 2018;118:61-68.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29798983/>
- [4] Dolotov et al. Semax binding and BDNF increase in rat basal forebrain. J Neurochem. 2006.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16635254/>
- [5] Dmitrieva et al. Semax regulates immune-response genes during ischemic brain injury in rats. BMC Genomics. 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255762/>
- [6] Panikratova et al. Functional connectomic approach to Selank and Semax effects. Dokl Biol Sci. 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342318/>
- [7] Chepurnova et al. ACTH(4-7)-PGP and spatial learning in rats. Fiziol Zh SSSR. 1989. Russian-language primary study.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2548895/>
- [8] Miasoedova et al. Mechanisms of Semax neuroprotection in acute ischaemic stroke. Zh Nevrol Psikhiatr. 1999. Russian-language comparative study.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10358912/>
- [9] Alekseeva et al. Semax in post-hypoxic encephalopathy follow-up. Anesteziol Reanimatol. 1999. Russian-language comparative study.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10199046/>
- [10] Skvortsova et al. Semax in acute hemispheric ischaemic stroke: clinical and electrophysiological study. Zh Nevrol Psikhiatr. 2001.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11517472/>