

CLINIC TERRAIN

科学モノグラフ

TB-500 (Ac-LKKTETQ) : チモシンβ4のN末端アセチル化17-23断片

本モノグラフでは、TB-500をN末端アセチル化ヘプタペプチドAc-LKKTETQの意味で用いる。この市販断片を、非アセチル化LKKTETQおよび43残基の全長チモシンβ-4と区別する。

版 5.0

8 件の参考文献

Ac-LKKTETQは分析的に同定済み

エビデンスの基準日 2026-08-23

www.clinicterrain.com/ja/kenkyu/peptide/tb-500

要旨

本モノグラフでは、TB-500をN末端アセチル化ヘプタペプチドAc-LKKTETQの意味で用いる。この市販断片を、非アセチル化LKKTETQおよび43残基の全長チモシン β -4と区別する。

主要な知見

01・分子の同一性と実体の特定

本モノグラフのTB-500は、N末端アセチル化17-23断片Ac-LKKTETQを指す。全長チモシンβ4は43残基の別個の実体である。末端アセチル基は同一性の一部であり、LKKTETQだけでは不完全である。

02・ヒトでの最終検証

対照付き創傷研究の文献は、定義された全長チモシンβ4製剤と特定の投与経路を対象とする。Ac-LKKTETQの全身投与に関する十分なヒト証拠は確立されていない。

03・反対所見と因果関係の限界

全長チモシンβ4、前処理した細胞の研究、または別の投与経路の証拠は、全身投与Ac-LKKTETQの直接証拠ではない。配列と末端化学は分解と標的相互作用を変える。

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

1960年代-1980年代・長いチモシン研究の系譜

1990年代-2000年代・アクチン構造と断片活性が別々の間になる

機序と生化学に基づく推論

制約・七残基は43残基の接触面を保持できない

測定済み・モチーフレベルの血管新生活性は存在する

未解決・アセチル化と全身曝露の橋渡しは未完

配列の特定が機序に先行する

機能モチーフは部分的な活性を保持し得る

基質リモデリングは双方向である

全身への橋渡しは未解決のままである

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

同一性の問題

アクチン結合の生物学

血管新生と基質リモデリング

前臨床の創傷モデル

薬理学とヒトの証拠

科学的結論と境界

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

N末端アセチル化ヘプタペプチドAc-LKKTETQ

チモシンβ4の17-23断片

アクチン関連の移動・血管新生・基質リモデリング

Ac-LKKTETQ、非アセチル化LKKTETQ、43残基の全長チモシンβ4は異なる三つの実体である。共通のモチーフは、共通の薬物動態や同一の証拠基盤を与えない。

因果的な裏づけの強さと外挿の限界

LKKTETQモチーフはチモシンβ4のアクチン関連機能領域に属し、定義された実験系で一部の活性を保持する。

Ac-LKKTETQではIが確立；IIは部分的；IIIは主に前臨床

断片の全身使用はクラスE

単離したアセチル化断片が、親ペプチドの空間的に組織された機能にヒトで到達し、再現するかどうか。

全長チモシンβ4の創傷研究は、全身投与Ac-LKKTETQの臨床的証拠ではない。

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

チモシンの生物学は1960年代から研究され、全長チモシン β -4は1981年に配列が決定された。市販のAc-LKKTETQ断片は後発の別個の化学的実体であり、歴史的な文献全体を引き継ぐことはできない。

ここでは歴史的な厚みが特に分類上の誤りにつながりやすい。親ペプチド、非アセチル化モチーフ、アセチル化七残基製品を区別し続ける必要がある。

1960年代-1980年代・長いチモシン研究の系譜

胸腺分画の研究に続き、個別の α および β チモシンが単離・配列決定された。全長チモシン β -4は43残基のN末端アセチル化ペプチドとして確立され、親分子に関する相当量の文献が生まれた。[7]

1990年代-2000年代・アクチン構造と断片活性が別々の問いになる

構造研究は全長ペプチドのアクチン上に広がる接触をマッピングし、断片実験は定義された内皮アッセイでLKKTETQモチーフの活性を見いだした。これらの記録は関連性を証明すると同時に、七残基では親ペプチドのすべての接触を再現できない理由も示す。[4,8]

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・七残基は43残基の接触面を保持できない

全長チモシン β -4はLKKTETQ以外の領域でもアクチンに接触する。36残基を除くと、残ったモチーフが活性を保っていても立体構造上の到達範囲は必ず変化する。[7,8]

測定済み・モチーフレベルの血管新生活性は存在する

試験濃度では、LKKTETQは親ペプチドと同様に内皮移動と発芽を支えた。これは実験系での直接的な断片生物学であり、ヒトでの全身有効性の証拠ではない。[4]

未解決・アセチル化と全身曝露の橋渡しは未完

N末端アセチル化はタンパク分解と分布を変え得る。Ac-LKKTETQに固有のヒト薬物動態がなければ、どの用量も生体外の活性範囲に厳密に対応付けられない。[1,2]

配列の特定が機序に先行する

全長チモシンβ4は43残基をアクチンの周囲に折り畳む一方、ここで定義するTB-500はアセチル化した七残基の中央モチーフだけを含む。隣接残基の除去と末端アセチル化の追加により、質量、タンパク分解、可能な分子接触が変化する。[1,3]

機能モチーフは部分的な活性を保持し得る

LKKTETQ領域は一部の実験で、アクチン関連、内皮移動、創傷モデルの活性を示した。これは親ペプチドとの生物学的連続性を支持するが、連続性は同等性ではない。濃度、局在、立体構造上の到達範囲は異なる。[4,6]

基質リモデリングは双方向である

移動、血管新生、メタロプロテアーゼ調節は、修復、線維化の解消、病的リモデリングに関与し得る。閉鎖が速いことや細胞移動が多いことだけでは、より強固で秩序立った組織を確立できない。[4,5]

全身への橋渡しは未解決のままである

断片代謝は分析的小および前臨床的に検討されてきたが、十分なヒト全身薬物動態と標的作用は依然としてない。したがって、モチーフレベルの生化学に意味があっても、臨床的推論はヒト有効性に踏み込む前に止める必要がある。[1,2]

確立していること

Ac-LKKTETQは分析的に同定済み

43残基のチモシンβ4とは異なる

断片代謝は前臨床で研究済み

未解決のこと

ヒト薬物動態

直接の対照付き有効性

全身安全性プロファイル

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

Ac-LKKTETQ、非アセチル化LKKTETQ、43残基の全長チモシンβ4は異なる三つの実体である。共通のモチーフは、共通の薬物動態や同一の証拠基盤を与えない。

到達可能性の規則を適用する

断片に固有の代謝は生体外とラットで特性評価されている。これはヒト全身薬物動態、用量-曝露関係、臨床的な標的作用を確立しない。したがってTB-500（Ac-LKKTETQ）の決定的な曝露境界は、分子、製剤、投与経路に固有である。

因果的な裏づけの強さに関する規則を適用する

LKKTETQモチーフはチモシンβ4のアクチン関連機能領域に属し、定義された実験系で一部の活性を保持する。現在の因果的な深さは、Ac-LKKTETQではIが確立、IIは部分的、IIIは主に前臨床となる。この等級は機序のどの連結が実証されたかを表し、消費者向けの評価点ではなく、一般的な利益の約束に変換することもできない。

ヒトでの判定に関する規則を適用する

断片の全身使用はクラスE。この終端の記述が答えるのは、実際に観察された集団、投与経路、曝露、アウトカムだけであり、TB-500（Ac-LKKTETQ）の因果連鎖の別の連結を格上げしたり取り消したりはしない。

外挿の規則を適用する

単離したアセチル化断片が、親ペプチドの空間的に組織された機能にヒトで到達し、再現するかどうか。全長チモシンβ4の創傷研究は、全身投与Ac-LKKTETQの臨床的証拠ではない。

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、解釈は変わらなければならない。TB-500（Ac-LKKTETQ）で事前に定めた検証は次のとおりである。分析した試料がAc-LKKTETQと一致しなければ、実体の帰属は無効になる。断片固有のアクチンまたは移動作用がなければ、親ペプチドの生物学を引き継げない。ヒト曝露が活性を示す実験範囲に足りなければ、全身への橋渡しは切れる。これらは結論を実際に制約する境界であり、好意的な物語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

本モノグラフのTB-500は、N末端アセチル化17-23断片Ac-LKKTETQを指す。全長チモシンβ4は43残基の別個の実体である。末端アセチル基は同一性の一部であり、LKKTETQだけでは不完全である。

生化学的機序と標的構造

全長チモシンβ4はアクチン動態、移動、炎症シグナル、血管新生、創傷生物学を調節する。これらの機序を自動的にAc-LKKTETQへ割り当ててはできない。

In vivo薬理と曝露

断片に固有の代謝は生体外とラットで特性評価されている。これはヒト全身薬物動態、用量-曝露関係、臨床的な標的作用を確立しない。

統合生理学と個人の背景

アクチン動態、細胞移動、血管新生、基質リモデリングは修復の必要要素だが、質の高い組織再建と同義ではない。空間的組織化、引張機能、炎症状態、タンパク分解の均衡によって、細胞移動の増加が有用な修復、線維化、無秩序なリモデリングのいずれを生むかが決まる。

ヒトでの最終検証

対照付き創傷研究の文献は、定義された全長チモシンβ4製剤と特定の投与経路を対象とする。Ac-LKKTETQの全身投与に関する十分なヒト証拠は確立されていない。

反対所見と因果関係の限界

全長チモシンβ4、前処理した細胞の研究、または別の投与経路の証拠は、全身投与Ac-LKKTETQの直接証拠ではない。配列と末端化学は分解と標的相互作用を変える。

科学的結論

TB-500には厳密な実体の特定が必要である。商業的な言葉がまとめて扱うという理由だけで、Ac-LKKTETQと全長チモシンβ4が薬物動態の推定値や証拠基盤を共有することはできない。

同一性の問題

全長チモシンβ-4は43アミノ酸のペプチドである。その中央のアクチン結合領域には17-23残基のLKKTETQが含まれる。市販TB-500は一般に、この断片のN末端アセチル化体と関連付けられる。全長ペプチド、非アセチル化ヘプタペプチド、Ac-LKKTETQは構造的に異なる実体である。[1,3,4]

末端アセチル化はタンパク分解、質量、分子相互作用を変え得る。Ac-LKKTETQの同定または代謝の研究を、全長チモシンβ-4研究へ黙って読み替えることはできず、全長体の創傷試験も断片の全身有効性を確立できない。[1,2]

アクチン結合の生物学

全長チモシン β -4は単量体アクチンと1:1複合体を形成し、未重合Gアクチンの貯蔵量を維持するのを助ける。構造研究はアクチンの両端にわたる接触を示す。これは親ペプチドについて発展した生化学的機序である。[3]

LKKTETQモチーフはアクチン関連生物学の中心にあるが、断片が43残基の親ペプチドの立体構造上の到達範囲、細胞内局在、調節機能を再現するとは限らない。共通モチーフは関連性の証拠であり、同等性の証拠ではない。[3,4]

血管新生と基質リモデリング

内皮移動と血管発芽アッセイで、七残基のアクチン結合モチーフは試験濃度において全長チモシン β -4と同様の活性を示した。この局所的な実験結果はモチーフレベルの血管新生活性を支持するが、ヒト全身曝露や臨床用量を定義しない。[4]

全長チモシン β -4とその中央ドメインは、創傷関連細胞でマトリックスメタロプロテアーゼの発現も増加させた。基質リモデリングには合成と制御された分解の双方が必要であり、MMP発現増加は機序上の事象であって、自動的な組織強度の改善ではない。[5]

前臨床の創傷モデル

糖尿病および老齢マウスでは、全長チモシン β -4が複数の創傷修復指標を促進した。非アセチル化合成ペプチドLKKTETQは、そのモデルの老齢動物で親ペプチドと同等の修復活性を生じた。これは重要な断片レベルの証拠だが、研究された実体と局所モデルを明示し続ける必要がある。[6]

マウスの皮膚創傷アウトカムは、ヒトの腱、筋、心病変、神経損傷の回復を確立できない。組織、投与経路、機械的環境、評価項目のすべてが橋渡しの問題を変える。[5,6]

薬理学とヒトの証拠

分析研究は、生体外と動物でAc-LKKTETQおよび断片代謝を特性評価してきた。市販断片について、ヒト全身薬物動態、バイオアベイラビリティ、標的作用、免疫原性は十分に確立されていない。[1,2]

定義された全長チモシン β -4製剤を用いるヒト創傷研究は、まさにその製剤と投与経路の証拠である。全身投与Ac-LKKTETQの証拠連鎖を閉じるものではない。現時点で、本モノグラフが定義する実体について十分な対照付きヒト有効性プログラムはない。[1,2]

科学的結論と境界

断片には親ペプチドとの生物学的に意味のある関係があり、アクチン結合、血管新生、創傷モデルの実験がそれを支持する。科学的誤りは断片を研究することではなく、配列、末端化学、投与経路、曝露を解決せずに親分子の全証拠基盤を移し替えることである。[3,4,5,6]

信頼できるヒト研究プログラムは分析的同一性と経路別薬物動態から始まり、標的作用を示した後にアウトカムの主張へ進む必要がある。その連鎖が存在するまでは、全身投与TB-500の有効性の記述は確立したものではなく条件付きである。[1,2]

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の拡張された主張単位に加え、2件の歴史記録と3件の機序計算記録；全体で8件の文献を引用する。

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。

分析した試料がAc-LKKTETQと一致しなければ、実体の帰属は無効になる。

断片固有のアクチンまたは移動作用がなければ、親ペプチドの生物学を引き継げない。

ヒト曝露が活性を示す実験範囲に足りなければ、全身への橋渡しは切れる。

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。

分析的に確認したAc-LKKTETQのヒト薬物動態

アセチル化断片と非アセチル化断片の比較

断片と全長体を直接比較する標的研究

投与経路別の対照付きヒトアウトカム

免疫原性と反復投与の安全性

創閉鎖速度だけでなく基質の質を評価

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] Esposito et al. Drug Test Anal. 2012;4:733-738.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22962027/>
- [2] Rahaman et al. J Chromatogr B. 2024;1235:124033.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38382158/>
- [3] Sanders et al. PNAS. 1992;89:4678-4682.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1584803/>
- [4] Malinda et al. The actin-binding site on thymosin beta-4 promotes angiogenesis. J Biol Chem. 2003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14500546/>
- [5] Philp et al. Thymosin beta-4 promotes matrix metalloproteinase expression during wound repair. J Cell Physiol. 2006.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16607611/>
- [6] Philp et al. Thymosin beta-4 and LKKTETQ promote dermal repair in diabetic and aged mice. Wound Repair Regen. 2003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12581423/>
- [7] Low et al. Complete amino acid sequence of bovine thymosin beta-4. Proc Natl Acad Sci USA. 1981;78:1162-1166.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6940133/>
- [8] Safer et al. Thymosin beta-4 binds actin in an extended conformation and contacts both ends. Biochemistry. 1997.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9153421/>