

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: 動脈瘤検出のための血中バイオマーカーの開発
プロジェクトリーダー	: 東洋紡株式会社
所属機関	
研究責任者	: 北爪しのぶ（理化学研究所）

### 1. 研究開発の目的

大動脈瘤とは、動脈硬化などが原因となり大動脈の弱くなった部分に生じてくる瘤のようなふくらみであり、腹部大動脈瘤と胸部大動脈瘤に大別される。動脈瘤ができてほとんどが無症状であるが、破裂した場合の死亡率は80%以上にもなる重篤な疾患である為、破裂前に動脈瘤を見つけ、治療することが重要である。現在、動脈瘤の診断はエコーや CT による画像所見に限定されているが、エコー診断は胸部動脈瘤には適用できず、腹部動脈瘤の場合も皮下脂肪の影響で動脈瘤が見つからないことがある。また、通常のスクリーニング検査で両者(特に CT 検査)は行われぬ。本課題では、動脈瘤を簡便にモニター可能な血中マーカーの診断薬開発を目指し、それに必須なモノクローナル抗体の開発を実施する。尚、本マーカーは、理化学研究所のグループが発見したタンパクであり、予備的な検討では動脈瘤の血中マーカーとして有用な結果が得られている。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

動脈瘤を簡便にモニター可能なELISA診断薬を開発するために key となる、本マーカーに特異的に結合するモノクローナル抗体の開発およびその抗体を用いた ELISA 測定系の構築を実施した。まず、マウスへの免疫を行い細胞融合、スクリーニング、クローニングを行い2つのサンドイッチ活性のあるクローンを樹立できた。次にその2クローンをを用いた ELISA 系での使用可否を検討した結果、1クローンで良好な ELISA 測定ができることを確認し、東洋紡の迅速測定システム(ELISA 原理)に使用できる目処が見ついた。

研究開発目標	達成度
①本マーカーに特異的に結合する抗体産生ハイブリドーマの作製(抗体産生ハイブリドーマを少なくとも5クローン樹立する。)	① マウスへの免疫後、順調に抗体価が上昇し、細胞融合を実施、結果、14 個の陽性well取得(目標5クローン以上)、(達成度:100%)
②得られたモノクローナル抗体の選別(目標1で作製した複数のモノクローナル抗体について、ELISA 向きであるかどうか選別を行う。)	②得られたモノクローナル抗体を評価し ELISA 測定系で使用できる抗体を1抗体(クローン)選出した。(達成度:100%)
③動脈瘤マーカーのサンドイッチ ELISA の構築(選別されたモノクローナル抗体を用いた ELISA 試薬系を開発)する。具体的には、従来のポリクローナル抗体を用いた ELISA 試薬との相関係数が、0.98 以上の ELISA(モノクローナル抗体使用)試薬を構築する。	③上記抗体を用いた ELISA 測定系(プレート法)試薬を構築し、ポリクローナル抗体との相関分析を実施した結果、相関係数 0.92~0.94 が得られた。尚、目標には達しなかったが、逆にポリクローナル抗体より非特異反応が少ないことなどモノクローナル抗体の方が優れていることに起因する可能性もある。(達成度:95%)

## ②今後の展開

本動脈瘤マーカーの測定試薬(体外診断薬)用標準物質の製造方法の確立、および今回開発したモノクローナル抗体を用いた東洋紡診断システム「POCube<sup>®</sup>」等の試薬開発を行う。次に、医療施設と提携し、本抗体を用いたELISA測定系にて動脈瘤マーカーとしてのプレ評価を行い、ROC分析結果等をもって有用性を確認後、臨床治験、製造承認申請、保険収載申請を実施していく。

## 3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

得られたモノクローナル抗体は要求特性を満たしており、当初の目標はクリアできていると言える。ただ、一種のみであり、最適化は十分とは言えない。動脈瘤の検出が血中マーカーで出来れば、ニーズは非常に大きいと思われるため、今後は実用化を目指して、早期に臨床での評価を検討して欲しい。