

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	: 家族性アミロイドポリニューロパチーの根治療法のための抗体医薬品の開発
プロジェクトリーダー	: 一般財団法人 化学及血清療法研究所
所属機関	: 一般財団法人 化学及血清療法研究所
研究責任者	: 安東由喜雄(熊本大学)

1. 研究開発の目的

家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)はトランスサイレチン(TTR)遺伝子の変異が原因となり起こる遺伝性疾患である。変異型TTRが形成したアミロイド線維が全身の諸臓器に沈着して致死性の機能不全を起こす。有効な治療法としては肝移植しかないが、いくつかの問題点があり新規治療法の開発が望まれている。本研究は、アミロイド化したTTRにのみ反応する抗体をシーズ候補として、アミロイド線維の形成や沈着を効果的に抑制する抗体療法による治療基盤を構築することを目的とする。本抗体療法は異常型TTRのアミロイド形成のみを抑えるという新たな治療戦略に基づくものであり、安全性に優れた新規治療法を提供するものと期待される。

2. 研究開発の概要

①成果

目標: 本研究では、(1)FAPのモデル動物を用いた候補抗体の薬効評価、(2)抗体最適化及び開発候補品の決定を目標とし、モノクローナル抗体を用いたFAPの抗体治療の実用化の基盤構築を目指した。

実施内容: (1)FAPの疾患モデルとしてトランスジェニックラット(ATTR V30M)を用い、組織へのTTR沈着に対して候補抗体が抑制効果を示すか検討した。(2)候補抗体の臨床応用に向けた必要な分子改変(ヒト化など)を実施した。

達成度: (1)2つの候補抗体について複数のプロトコール及び解析方法で評価したが、結果にバラツキが見られるなど、薬効の見極めには至らなかった。また、先行の候補抗体より特異性に優れる3つ目の候補抗体を追加選択し、現在薬効を評価中。達成度は70%。(2)2つの候補抗体について最適化を行ったが、開発候補品の決定には至らなかった。達成度は70%。

②今後の展開

今後は、現在進行中の薬効試験の結果を受けて、候補抗体の薬効の有無を判断する。薬効有りと判断されれば、当該抗体を最適化した分子を開発候補品として開発ステージに移行し、医薬品化を目指していきたい。

3. 総合所見

十分ではないが一定の成果は得られ、今後の取り組み次第でイノベーション創出の期待はある

当初計画にあるアミロイド化特異的抗体のクローンを作成できたことは評価できるが、得られた候補抗体が動物モデルで期待した効果を示さなかったのは残念である。

アミロイド化したTTRに選択的に反応する抗体が有効だとするコンセプトの再検証や、研究の発端となったターゲットTTRに対するポリクローナル抗体が病態モデルで有効性を示したことに関して、結果の再

現性の確認や投与開始時期の検討、用量変動などの詳細な検証を行うなど、研究の原点に帰った基礎固めをすることが必要に思われる。