

**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	: 早期リウマチ原因因子をターゲットにした新規関節リウマチ抗体医薬の開発
プロジェクトリーダー	: (株)広島バイオメディカル
所属機関	: (株)広島バイオメディカル
研究責任者	: 佐藤衛(横浜市立大学)

## 1. 研究開発の目的

関節リウマチ治療の早期診断に利用される抗 CCP 抗体産生の原因因子と考えられる PAD4 を抗 PAD4 マウス抗体で阻害すると、早期の関節炎を抑制できた。しかし、抗体の阻害活性が低いことから、新たな抗 PAD4 抗体の作製を試験的に試みた。得られた抗体は既存の抗体よりも抗 PAD4 阻害活性が格段に強かった。本研究では、新たに作製する免疫ファージライブラリーから、さらに阻害活性の強い抗体群を選抜し、抗体群の特性などを精査して、関節リウマチの新規治療抗体薬の開発を前進させる。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

・目標: 既知の抗 PAD4 マウスモノクローナル抗体よりも PAD4 阻害活性の高いキメラ抗体を最低 1 種作製し、同様に抗体の親和性がマウス抗体よりも親和性が優れる抗体を選抜する。

・実施内容: 新規抗 PAD4 モノクローナル抗体を①ファージ抗体として樹立、②マウスキメラ抗体への組換え、③抗体活性の優れたキメラ抗体の樹立、④親和性の優れたキメラ抗体の樹立。

・達成度:

(1)目的とする特異的抗体(キメラ抗体)ラインナップの拡充

- ・10 種以上のファージ抗体の作製(達成度:100%)
- ・10 種以上のファージ抗体のキメラ抗体への組換え(100%)
- ・10 種以上のキメラ抗体を各々1 mg 以上生産(100%)

(2)有望抗体のスクリーニング

- ・既知マウス抗体の値 (0.05  $\mu\text{g/ml}$ )を上回る反応性のキメラ抗体を 10 種選抜(100%)
- ・マウス抗体(阻害率 8%)を超える抗体を最低 1 種以上選抜(10 種すべてが活性を上回る)(100%)
- ・同時測定するマウス抗体を上回る親和性のキメラ抗体を最低 1 種以上取得(4 種取得)(100%)

### ②今後の展開

本研究では、目的とする抗 PAD4 抗体(キメラ抗体)を多数作製することに成功した。これらの抗体の内、4 種の抗体はすでに開発していたマウス抗体よりもすべての点で優れていた。今後は、A-STEP ハイリスク挑戦タイプへの申請に向けデータを拡充させるとともに、採択後は関節リウマチ病態モデルマウスを用いて選抜抗体の治療効果を行う。その成果を元に、抗体の特許出願を行う予定である。

## 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。

本課題では、マウス抗体の活性を上回る PAD4 阻害活性の高いニワトリキメラ抗体の作製に成功し、当初の目標は達成したと言える。

抗CCP自己抗体が関節リウマチの早期原因なのかどうかに関しては不明な点が多く、ハードルの高いターゲットであるが、関節炎動物モデルにおける抗CCP抗体の産生抑制や関節炎発症予防効果など in vitro および in vivo でのPOCが確認できればイノベーション創出への期待が膨らむ。