

**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	: 抗血小板抗体を医薬として利用する技術の開発
プロジェクトリーダー	: (株)医学生物学研究所
所属機関	: (株)医学生物学研究所
研究責任者	: 高井俊行(東北大学)

### 1. 研究開発の目的

高サイトカイン血症、関節炎、アレルギー、GVHD などの炎症性疾患のモデル動物に対して、抗血小板抗体を投与することで1種類以上の疾患モデルに対してその治療効果の有効性を確認し、その作用機序として免疫抑制性受容体 LILRB3 の関与を検証する。その結果に基づき、抗血小板抗体を患者に投与する、あるいは取り出した血小板を抗血小板抗体で処理した後に体内に戻すことにより、患者体内で抗炎症性血小板(AIP)を誘導させて炎症性疾患(関節炎、IgE 誘導型アレルギー、GVHD)を治療するという新規概念の治療法を確立すること。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

申請者らは、抗血小板抗体処理されたヒト血小板(AIP)が、LPS 刺激した単球などに接着して、炎症性サイトカイン産生を抑制することを発見した。免疫抑制性受容体の LILRB3 に対する抗体は AIP の単球への作用を阻害したため、AIP は LILRB3 の ITIM モチーフを介して、抑制作用を発揮したと考えられた。しかしマウス相同分子 PirB の欠損マウスにおいて AIP の効果は正常マウスと変らなかった。そこで新たに関連分子を探索するため、種々の受容体の欠損マウスを調べた結果、FcR $\gamma$  の欠損マウス由来の細胞を用いた場合には、AIP の効果がキャンセルされた。また、LILRB3 抗体が別の FcR $\gamma$  会合性受容体の一つと交叉することが判った。現在 AIP 化との関係を調べている。治療モデルにおいては高サイトカイン血症マウスを用いて抗体の投与と最低濃度を決定できたため、よりマイルドな炎症性疾患にて AIP による病態改善効果を検証しようとしている。

#### ②今後の展開

引き続き(東北大とMBLがタッグを組んで)、公的な研究開発支援制度(A-STEP 本格研究開発・シーズ育成タイプ)を積極的に活用し、今回の実施期間中に課題となった事項を明らかにすることを強く希望している。そして難治性の炎症性疾患治療への新しいアプローチをより具体的なものになりたいと考えている。

### 3. 総合所見

当初の主目標である①抗血小板抗体投与による疾患モデルの致死率の改善には至らず、②想定していた PirB が AIP 効果に必須ではないことが判明したが、一方で、抗血小板抗体のIL10誘導作用は、FcR $\gamma$  を介して発揮されることを新たに見出したことは科学的な成果といえる。

今後は、IL-6産生抑制を含め、FcR $\gamma$  の会合受容体やそのリガンドの探索等、詳細な基礎研究を積み重ね、AIP 形成メカニズムの解明が望まれる。