

**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	: 分子標的薬シーズを用いたアルツハイマー病治療用抗体医薬品の開発
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	: 柳澤勝彦((独)国立長寿医療研究センター)

## 1. 研究開発の目的

GM1 ガングリオシドという糖脂質分子に結合する特異な A $\beta$  (GM1-ganglioside-bound A $\beta$ ; GA $\beta$ ) の構造を認識する 4396C 抗体は、アミロイド繊維の先端にのみ反応することから、伸長するアミロイド繊維の先端に結合することで繊維の伸長を直接的に阻害し、神経細胞の障害作用をもたらす A $\beta$  凝集体の形成を阻害することが可能である。実際、アルツハイマーモデルマウスに 4396C の Fab 抗体に細胞透過性亢進ペプチド tat を付加した Fab-tat を投与したところ、脳内の A $\beta$  の蓄積が抑制された。4396C 抗体をアルツハイマー病治療用抗体として開発するために、以下の研究開発を行う。

- ①: 抗 GA $\beta$  抗体 4396C の活性を 90%以上維持したヒト型化抗体の作製
- ②: 血液脳関門通過型抗体に対する抗トランスフェリン抗体の評価

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

目標: 4396C 抗体は、アルツハイマー病モデルマウスに投与すると脳内の A $\beta$  の蓄積を抑制することから、4396C 抗体をアルツハイマー病治療用抗体として開発するために、マウス抗体の機能を維持したヒト型化抗体の作製を目指した。

実施内容: 4396C 抗体のヒト型化の候補となる配列を 2 種類決定し、A $\beta$  の検出および A $\beta$  の凝集阻害の試験を行った。

達成度: ヒト型化抗体の 2 種類の候補配列共に、マウス抗体と同様に A $\beta$  が検出され、A $\beta$  の凝集を阻害することが確認され、マウス抗体の活性を維持していることが証明された。しかしながら、候補配列を大規模で培養し、精製したところ不溶化した。不溶化しない最適なアミノ酸配列を検討中である。

### ②今後の展開

ヒト型化 4396C 抗体の不溶化の問題を解決し、その配列を使用し以下の検討を行う。

1. 血液脳関門通過型抗体への改変および作製
2. 血液脳関門通過効率の in vitro 評価
3. 血液脳関門通過型ヒト型化 4396C 抗体の作製

## 3. 総合所見

今回の目標は、ヒト化抗体を大量に得ること、および BBB 透過性の改善のための設計である。結果として目標の抗体は得られていないが、精製抗体の不溶化という困難に対して努力しており、さらなる改良により目標は達成されるものと期待される。