

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ 事後評価報告書

| | |
|------------|---------------------------------|
| 研究開発課題名 | : 完全ヒト抗インフルエンザウイルス抗体の治療・予防効果の評価 |
| プロジェクトリーダー | : (株)抗体研究所 |
| 所属機関 | : (株)抗体研究所 |
| 研究責任者 | : 山本正雅(奥羽大学) |

1. 研究開発の目的

我々はこれまで独自に新型と季節性インフルエンザウイルスに対するヒトモノクローナル中和抗体を2クローン樹立した。両抗体は培養細胞でウイルスの中和活性を示す。本研究では両抗体の治療・予防効果を小動物感染実験により検証し、抗体医薬品としての有用性、将来性を評価し、インフルエンザウイルス感染症予防・治療薬の開発を行う。本抗体医薬に期待する効果は、①重症インフルエンザウイルス感染患者に投与し症状を緩和、②タミフル耐性インフルエンザウイルス感染症の治療を可能に、③免疫機能低下患者のインフルエンザウイルス感染症の発症予防と治療が期待でき、新興インフルエンザウイルス感染症に対する医療に貢献できると考えられる。

2. 研究開発の概要

①成果

ヒト抗体作製の融合細胞 SPYMEG を用いて得られた完全ヒト型抗インフルエンザウイルス抗体に対し、小動物実験系で安全性、予防効果、治療効果について評価を行った。まず、マウスに新型インフルエンザウイルス株(長崎株)を経鼻投与し、7回継代することによりマウスに順化させ、新型インフルエンザウイルスのマウス順化株を得た。マウスへの感染実験は、第1シード抗体とウイルスの同時投与、感染前に抗体を投与する予防実験、感染後に第1シード抗体を投与する治療実験の3つの角度から評価を行った結果、第1シード抗体が新型インフルエンザウイルス感染症に対し極めて有意な予防・治療効果が認められた。

| 研究開発目標 | 達成度 |
|--|--|
| ① 動物実験の条件設定の確立 インフルエンザウイルス感染症の小動物モデルを新型インフルエンザ A/H1N1pdm-マウス系に設定し、ウイルス感染による致死量LD50を与えるウイルスタイターを決定する。この実験のために必要量の抗体を精製する。 | ① マウスで新型インフルエンザ A/H1N1pdm を順化でき、致死量を決定し感染症モデルを確立できた。必要な抗体は培養液から十分量精製ができ評価に供することができた。計画当初の目標は 100%達成された。 |
| ② 動物実験による予防・治療効果判定 シーズ中和抗体を抗体医薬としてマウス小動物モデルに腹腔内、皮下、または経静脈投与し、10%程度の体重減少または半数致死を与える量のウイルスの2倍のウイルス量(2LD50)の新型インフルエンザ A/H1N1pdm 株攻撃接種に対し約 10mg/kg 以下の投与で | ② 新型インフルエンザウイルスを用いた小動物実験系において、1回の腹腔内投与で、完全な予防効果を確認した。治療的投与においても、極めて高い効果を確認した。計画当初の目標は 100%達成された。 ③ 延べ 13 株のインフルエンザウイルス株を調査し、第1シード抗体は 8 株(62%)を、第2 |

| | |
|--|--|
| <p>予防及び治療効果が得られるかを ED50 が約 10mg/kg 以下であることにより確認する。</p> <p>③ 流行株中和プロファイリング シーズン中和抗体が効果を示す市中流行ウイルス株に対して IC50 を決定する。</p> <p>④ タミフル耐性ウイルスの感受性評価 シーズン中和抗体がタミフル耐性新型インフルエンザ A/H1N1pdm ウイルスに対する中和能を持つかを検証する。</p> <p>⑤ 流行ウイルスのカバーレンジの評価 市中分離ウイルス株をプロファイリングして 2010/11 および 2011/12 流行シーズンで検出されたウイルス株に対する有効性が 40% 以上あることを確かめる。</p> <p>⑥ 動物実験における耐性ウイルス解析 小動物感染モデルを利用してシーズン中和抗体への生体内における耐性ウイルス発生の頻度と重症化に関する相関を明らかにする。</p> <p>⑦ エピトープアミノ酸の同定と作用機序の解析 シーズン中和抗体耐性ウイルスの HA 遺伝子に生じた変異を同定すること、有効ウイルス株の HA 配列、及び IC50 と HA 配列の相関を基に中和エピトープを同定し、作業機序の解明を行う。</p> | <p>シード抗体は 6 株 (46%) のウイルスを中和することが判明した。第 1 シード抗体は 5 株を極めて低濃度で中和し (41.6%)、新型ウイルスに対しては 100% 効果を示した。計画当初の目標は 100% 達成された。</p> <p>④ 新型インフルエンザウイルスのタミフル耐性株に対して第 1 シード抗体は 高い中和能を示した。計画当初の目標は 100% 達成された。</p> <p>⑤ 2012/13 シーズンは日本では A/H3 が流行の約 80% を占めている。米国では 55% が、カナダでも 84% が A/H3 である。一方、ヨーロッパでは約 40% が A/H1pdm であり、地域差がみられる。概ね主たる流行はシード抗体に非感受性の株への移行する傾向にある。計画当初の目標は 100% 達成された。</p> <p>⑥ 治療群におけるシード抗体耐性ウイルス選択の有無を検査するため、治療脱落個体および回復群の一部から肺組織と抹消血サンプルを回収した。30% の達成度で、生体内での治療抵抗性ウイルス選択の有無は検証の余地がある。</p> <p>⑦ 2 つのシード抗体について、ペプチド競合実験で中和エピトープを同定した。70% の達成度で、分子レベルの作用機序は十分に解明されていない。</p> |
|--|--|

②今後の展開

本研究により SPYMEG 法が医用応用に足るヒトモノクローナル抗体クローン作出技術として有用な技術である事も改めて実証された。また、我々が独自に作出したひとモノクローナル抗体に極めて高いインフルエンザウイルス感染症の予防と治療効果を実証した。これは、シード抗体が今後の臨床応用に向けての発展が見込める抗体であることを示唆する。今後の研究開発の一層の発展が期待される。

3. 総合所見

「スパイメグ技術」により生産したインフルエンザ抗体が、動物実験でタミフル耐性ウイルスはじめ多くの流行株に有効性を示したことは評価できる。また、効率的な抗体開発/生産技術としての「スパイメグ技術」の有用性が示されたものと評価する。

しかし、インフルエンザをターゲットとする抗体医薬の開発には、高病原性パンデミックウィルスやハイリスク集団を対象にするなど今後の医療ニーズに合致した、低分子インフルエンザ薬やワクチンと一線を画した開発戦略が必要である。本技術の実用化に向けては、インフルエンザ以外の適用疾患を含めて治療薬、予防薬、診断薬としての出口戦略を構築する事が重要であり、広く臨床家等との連携が必要と思われる。