

**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 シーズ育成タイプ 事後評価報告書**

|            |                           |
|------------|---------------------------|
| 研究開発課題名    | : 中枢神経回路の修復を促進する抗体治療薬の実用化 |
| プロジェクトリーダー | : 田辺三菱製薬(株)               |
| 所属機関       | : 田辺三菱製薬(株)               |
| 研究責任者      | : 山下 俊英(大阪大学)             |

## 1. 研究開発の目的

脳血管障害、脳外傷、脊髄損傷などによって傷害を受けた中枢神経系の機能は回復せず、有効な治療法は未だ存在しない。申請者は損傷した神経回路の再生を制御する因子として RGM を同定し、それに対するマウスモノクローナル抗体が、げっ歯類を用いた脊髄損傷動物モデルにおいて高い効果を示すことを見出した。本研究の目的は、「中枢神経疾患による神経症状を改善させる治療薬」を世界に先駆けて実用化するための道を開くことであり、具体的にはヒト型抗 RGM モノクローナル抗体について臨床予測性が高い評価システムによって抗体の効力を確認し、また抗体の製造法/製剤化ならびに薬物動態/安全性の予備検討等を実施し、前臨床試験を実施するための目途を得ることである。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

| 研究開発目標                                  | 達成度  |
|---|--|
| ① 脊髄損傷動物モデルで運動機能を改善するヒト型モノクローナル抗体を創製する。 | ① 臨床予測性の高い評価システム (in vitro, in vivo) を構築し, in vitro では RGM の作用を抑制し, ラットの脊髄損傷モデルでは運動機能を改善するヒト化モノクローナル抗体を創製した。       |
| ② ヒト型モノクローナル抗体の製造法および製剤化に目途を得る。         | ② 商業生産にも応用可能な高い生産性が期待できるヒト型モノクローナル抗体を発現する遺伝子組換え動物細胞を複数クローン樹立した。  |
| ③ 薬物動態および安全性の予備試験により, 用量用法の目途を得る。       | ③ ヒト化モノクローナル抗体のヒトにおける抗原性を予測する試験を実施し, 創製した抗体の抗原性は低いことが予測できた。その他の安全性および薬物動態試験は, サル脊髄損傷動物モデルでの効力試験を実施していないので実施できなかった。 |

ヒト型抗体の開発については、マウスモノクローナル抗体をヒト化することによって、マウスモノクローナル抗体と同等の in vitro および in vivo 活性を有すると同時にヒトにおける抗原性が低いと予測されたヒト化モノクローナル抗体を取得できた。臨床予測性の高い評価システムとして、ラットとアカゲザルを用いて脊髄損傷動物モデルを構築した。特にアカゲザルの脊髄損傷モデルは、よりヒトに近い病態モデルとして有用なモデルが構築できたが、多検体の評価が難しく試験が長期化するために、ヒト化モノクローナル抗体の評価には至らなかった。ヒト型抗体の商業生産に向けた製造法の検討を実施し、高い生産性が期待できる高生産株の取得が出来た。

## ②今後の展開

脊髄損傷によって障害された神経回路を修復する治療薬として、取得したヒト化抗 RGM モノクローナル抗体の臨床における効力を予測するためには霊長類の病態モデルでの評価は欠かせない。本プロジェクトにおいて完成させたアカゲザルの脊髄損傷モデルでの評価を完了させ、安全性試験の実施可否を判断する。安全性に問題ないと判断された場合には、医師主導型の治験へと進める。

## 3. 総合所見

マウス RGM 中和抗体を使用してアカゲザルの脊椎損傷モデルで効果が検証されたこと、またヒト化抗体を作成し、大量製造法の確立に目処がついたことは高く評価できる。ヒト化抗体のサルでの有効性評価に期待したい。

一方、RGM 分子の生体内での機能が、当初想定した範囲より広がりのあることが分かり、また、骨髄損傷の他、多発性硬化症にも有効性があるデータが示され、対象とする疾患の拡大にも期待が持てる可能性が出て来た。

今後は、ヒトを対象とした医師主導治験が計画されていることから、ヒト化抗体の大学側への供給等も含め、企業側のさらなる支援・連携体制の強化が強く望まれる。