

**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	: 機能性抗 EP4 受容体抗体による重症自己免疫疾患治療薬の創製
プロジェクトリーダー	: (株)エヌビー健康研究所
所属機関	: (株)エヌビー健康研究所
研究責任者	: 杉本幸彦 (熊本大学)

### 1. 研究開発の目的

本事業では、抗プロスタノイド受容体抗体(抗EP4受容体抗体)を用いた、重症自己免疫疾患治療薬の創製を目指している。ハイリスク挑戦タイプ終了時点においては、申請者らの抗EP4受容体抗体シーズが、医薬品開発を進めていく上でリード抗体としての有用性を有することの証明を完了する。具体的には、1. 抗EP4受容体抗体の薬効を重症自己免疫疾患モデルで評価し証明する。2. 標的をEP4受容体とすることで、競合技術である抗サイトカイン抗体に対して生じる優位性や違いを証明する。3. 競合技術であるEP4受容体を標的分子とする低分子アンタゴニストに対する、本抗体シーズの優位性を証明する。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

本格的に非臨床開発を推進するために必要な、抗マウス EP4 機能性抗体を取得した。この抗体が自己免疫疾患治療薬としての可能性を有していることを、多発性硬化症マウスモデルを用いて証明した。また、ヒト末梢血由来免疫細胞を用いた解析で、標的分子である生理活性脂質受容体の新たな性状について明らかにした。これらの成果から、特許シーズである抗 EP4 機能性抗体を、創薬開発ステージへと移行させる手ごたえを得た。

研究開発目標	達成度
①自己免疫疾患動物モデルで抗 EP4 受容体抗体が有効であることを証明する。	①マウス動物試験用の抗マウス EP4 抗体を樹立し、多発性硬化症モデルでの抗 EP4 受容体抗体の有効性を検証した。
②EP4 受容体を標的とすることで、抗サイトカイン抗体に対する優位性や違いがあることを証明する。	②抗 EP4 抗体は、ヒト樹状細胞、ヘルパーT 細胞双方の機能を阻害することを証明し、既存サイトカイン抗体との違いを証明した。
③EP4 受容体を標的分子とする低分子アンタゴニストに対する、本抗体シーズの優位性を証明する。	③抗体の安定性を確認。抗体は、低分子アンタゴニストとは異なる受容体への反応性を示した。

#### ②今後の展開

今回得た研究成果を活用し、自己免疫疾患治療薬の創製を目指して、抗ヒトEP4抗体の製造と非臨床試験を開始する。効率的なヒト EP4 抗体製造技術が確立し、製剤の安全性が確保された場合、臨床試験を早期に開始したい。

### 3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出の可能性がある。

本課題でマウス EP4 抗体の取得に成功し、それが、マウス EAE に対して弱いながらも有効性の傾向が見られたのは大きな成果であり、本抗体の開発コンセプトが確認されたといえる。今後は、ヒト抗体を用いた研究で、有効性が確認されることを期待する。また、本課題研究の中で、EP4 受容体に関する新たな興味深い学術的知見が得られたことや、海外大手バイオ企業と互角な技術で、難しいと言われる GPCR 抗体を取得したことは、本プロジェクトのレベルの高さを示している。今後の研究の進捗に期待したい。