

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	: 小児がん神経芽腫を含むミッドカイン関連疾患に対する新規治療薬としての中和抗体の開発と、その事業発展性の検証
プロジェクトリーダー	: (株)医学微生物学研究所
所属機関	: (株)医学微生物学研究所
研究責任者	: 門松健治 (名古屋大学)

1. 研究開発の目的

申請者らは、成長因子であるミッドカインの機能を強力に阻害するモノクローナル抗体の単離に成功した。これは、ミッドカインの特徴的な機能ドメインを認識する初めての抗体であり、本抗体は、神経芽腫の担がんモデルマウスに対する単独での全身投与で治療効果を示している。さらに、アフィニティマチュレーション技術により、当該抗体を基にした高親和性シーズ抗体候補クローンを複数得ている。そこで本プロジェクトでは、これらの高親和性抗体の中から、治療用抗体シーズとなりうるクローンを選別し、神経芽腫担がんモデルマウスの治療効果評価試験において、単独投与あるいは低用量抗がん剤との併用投与で腫瘍縮小効果を見出すことを目的とした。

2. 研究開発の概要

①成果

アフィニティマチュレーション技術により親和性を増強した抗体候補クローンの中から、*in vitro* の機能評価系により高活性クローンを2つに絞り込むことに成功した。これらの抗体を神経芽腫細胞株の担がんモデルマウスに投与するパイロット試験において、単独投与では期待されていたような抗腫瘍効果は認められなかった。また、ミッドカインの下流シグナルを検討したところ、標的遺伝子の同定に成功した。

研究開発目標	達成度
①神経芽腫の抗体医薬として開発を進める高親和性ヒト型化シーズ抗体を1クローンに選定する。	① <i>in vitro</i> のレセプター結合阻害試験で選別した。効果の高いクローンは1つではなかったため、上位2クローンを開発候補クローンとして選定した。
②選定した高親和性ヒト型化シーズ抗体のリコンビナント抗体を <i>in vivo</i> 評価用に50mg以上調製する。	②選別した2クローンにおいて、樹立した抗体産生細胞株の培養上清から、精製抗体を各20mg調製した。
③選定した高親和性ヒト型化シーズ抗体を神経芽腫細胞の担がんマウスに投与し、腫瘍体積が無投与に対して30%以下になっていることを確認する。	③TNB1細胞の担がんモデルにおいて、抗体単独投与では期待していたような抗腫瘍効果は認められなかった。
④ミッドカインと神経芽腫発がんの関連、並びにシーズ候補抗体の作用メカニズムを解明する。	④治療実験の腫瘍サンプルにおいて、ミッドカインの下流シグナルを検討したところ、標的分子候補の同定に成功した。

②今後の展開

公的な研究開発支援制度を積極的に活用して、シーズ抗体について、様々ながん治療法における適用

を探る。また、別の細胞株、薬剤での検討を行うことで、他の癌種やミッドカイン関連疾患（多発性硬化症や腎疾患など）の治療への展開を見据えた評価を推進していくことによって、製品化に向けた研究開発を継続する。

3. 総合所見

ミッドカインを標的としたアプタマーやsiRNAが強い抗神経芽腫作用を示しているので、治療標的分子としての価値は高いと思われる。本研究で評価した抗体は、期待されていたような抗腫瘍効果はみとめられなかったが、さらに強い中和活性を有するモノクローナル抗体を見出すことができれば、イノベーション創出が十分期待される。