

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	: 炎症性腸疾患モデルマウスにおける経口モノクローナルIgA 抗体の効果検討
プロジェクトリーダー	: 味の素製薬株式会社
所属機関	: 味の素製薬株式会社
研究責任者	: 新蔵礼子（長浜バイオ大学）

1. 研究開発の目的

申請者はマウスの腸管 IgA 産生細胞から単離同定したモノクローナル IgA 抗体 (W27 クローン) が多種類の常在腸内細菌に高親和性を有する事に着目し、W27 クローンの炎症性腸疾患治療薬としての開発を目指している。本研究では医薬品として開発を進めるために必要な検討を行い、また用量の目処をつける事を目的とした。

具体的には、①オリゴマーを形成する W27 クローンの有効成分を更に特定し精製フローの目処を立てる事、②ヒトキメラ化する事、③新蔵教授が独自開発した G23S マウス (AID KI マウス) 自然発症大腸炎モデルに対する効果に加え、炎症性腸疾患治療薬の医薬開発に頻用される大腸炎モデルに対する本抗体の有効性を検討し、有効用量の目処を立てる事とした。

2. 研究開発の概要

①成果

本研究のシーズである W27IgA 抗体は本研究開始時点まで粗精製品を用いて検討されてきたが、これには複数の IgA オリゴマーが含まれていたことを明らかにした。菌に対する結合が最も強い画分を活性本体と定義して精製方法を確立し、以降の薬効評価に用いる精製抗体を作成した。

薬効評価は大学にてマウス大腸炎モデルの立上げを検討し、T 細胞移入による大腸炎モデルを用いることとした。現在精製した W27IgA 抗体の強制経口投与による薬効を検討中である。

また W27IgA 抗体の臨床応用を見据えてヒトキメラ化を検討し、マウス W27 抗体と同等の抗原認識パターンを有するヒトキメラ型 W27 抗体を作成することができた。

研究開発目標	達成度
①DSS 誘導性腸炎発症モデルでの抗体の薬効検討	①これまでの研究に用いてきた W27 粗精製物には複数の IgA オリゴマー種が含まれることを明らかとした。この中で菌に対する結合が最も強い画分を活性本体と定義しその精製方法を確立、薬効評価用に精製した。DSS 腸炎モデルは安定した試験条件が設定できなかったため、薬効検討は T 細胞移入大腸炎モデル(②)に一本化した。(達成度 50%)
②T 細胞移入による大腸炎発症モデルでの抗体の薬効検討	②大学にて薬効評価モデルとして T 細胞移入によるマウス大腸炎モデルを立上げた。本モデルに対して①で精製した抗体を反復投与し、大腸炎に対する効果を評価中。(達成度 80%)
③ヒトキメラ抗体の作製	③CHO 細胞への遺伝子導入によって W27IgA ヒトキメラ抗体を作成した。各種細菌に対する結合をウェスタンブロットで確認し、

	W27IgA マウス抗体と同様の細菌選択性を有することを確認した。 (達成度 100%)
--	---

②今後の展開

マウス大腸炎モデルに対する薬効検証を継続、完遂し、本抗体が炎症性腸疾患治療薬としてのポテンシャルを有することを示す。さらには臨床確度を上げるためのバイオマーカー候補検討、またそのための作用機序検討をおこない、早期に臨床試験着手の根拠となる非臨床データを揃えていく。これらを実施しながら、本課題にて作成したヒトキメラ抗体の量産化、大量精製方法および原薬分析方法などを適宜検討し、速やかに前臨床試験、臨床開発へと進めていきたい。

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が期待される。

目標の一つである、W27と同じ抗原認識および親和性を有するヒト型キメラIgA抗体の作成は達成したが、W27IgAモノクローナル抗体の種々の腸炎モデル動物での薬効確認という最重要目標を、十分には達成できなかったのは残念である。

今後の *in vivo* 試験の進展に期待したい。