

## 研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : (株) 医学生物学研究所

研究責任者 : 順天堂大学 田平 武

研究開発課題名 : 新規アルツハイマー型認知症治療用抗体の創薬研究

### 1. 研究開発の目的

アルツハイマー病に対し抗アミロイドβタンパク (Ab)モノクローナル抗体であるバピニューズマブの第 III 相臨床試験が米国で進行中であるが、大規模治験の薬効および安全性をモニターする独立委員会は、副作用の血管原性浮腫を問題視し、今年 4 月に 3 用量のうち最高量投与群の中止を勧告した。

本研究のマウス 3. 4A10 抗体は、アルツハイマー病の早期に沈着する Ab1-42 に対する極めて高い親和性を有し (解離定数: 10<sup>-11</sup> M)、モデルマウスに出血等の顕著な副作用を起こさない特徴を有する。この優れた特性を持つ 3. 4A10 抗体のバピニューズマブに対する差別性の実験結果を取得した上で、新規アルツハイマー病治療用抗体を開発する。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

本研究のマウス 3. 4A10 抗体と、現在第 III 相臨床試験が行われているバピニューズマブとの比較試験を行った。in vitro の試験では、Ab42 凝集体形成阻害試験、親和性解析、組織染色を行った。特に組織染色において、同じ位置にある老人斑でも異なった染色パターンを示すものがあり、マウス 3. 4A10 抗体がバピニューズマブと異なる凝集体を認識するという特長を確認した。一方、新規アルツハイマー病モデルマウス PS2xAPP<sup>swe</sup> を用いた in vivo の試験では、各抗体でアミロイド斑の減少傾向は認められたものの、バピニューズマブとの差は見出せなかった。認知機能評価においては、コントロールと各抗体投与群の間に有意な認知機能の変化は検出されなかった。ただしこれらの結果は、当該マウスの死亡率 (自然死) が極端に高いことによって研究期間内に検討できた個体数が少なかったため、信頼度の高い結果とは言えない。今後は、個体数を増やすことで、より正確なデータの取得が必要となる。

#### ②今後の展開

新規アルツハイマー・モデル・マウスを利用した in vivo 試験結果から、バピニューズマブ投与群と共に本課題の 3. 4A10 抗体はマウス脳のアミロイド斑の減少傾向が認められた。認知機能試験 (新奇物質認識試験、Y 迷路試験、モリス水迷路試験) については、マウスの個体数が減った為いずれの投与群でもコントロールと各抗体投与群の間に有意な認知機能の変化は検出されなかった。in vivo 試験に使用するモデル・マウスの種類を変え個体数を増やして信頼性の高いデータの取得に努める予定である。

### 3. 総合所見

成果が得られず、イノベーション創出は期待されない。

申請時の目標を変更して、先行品との比較優位性を検証しようとしたが、実験動物の死亡もあり、有用性を見出すに至らなかった。

今後は、より確かなシーズ候補の取得とその顕在化を図られることが望まれる。