

# 濃度勾配性因子をターゲットとした脊髄損傷治療薬の開発

育成研究：JSTイノベーションプラザ大阪 平成20年度採択課題  
「濃度勾配性因子をターゲットとした脊髄損傷治療薬の開発」

代表研究者：〔大阪大学大学院医学系研究科 教授 山下俊英〕



## ■ 研究概要

本研究は、損傷した中枢神経回路を修復し、失われた神経機能を回復する抗体治療薬開発を目的とする。研究代表者らが発見した神経回路の再生を負に制御する因子をターゲットとして、モノクローナル機能中和抗体を開発し、動物モデルでの薬効を検証する。この薬剤は、中枢神経機能障害をもたらす多くの疾患をターゲットとする点で医学的に貢献するのみならず、特に「要介護状態」からの回復が可能になるという観点で、医学経済面での大きな貢献も望める。

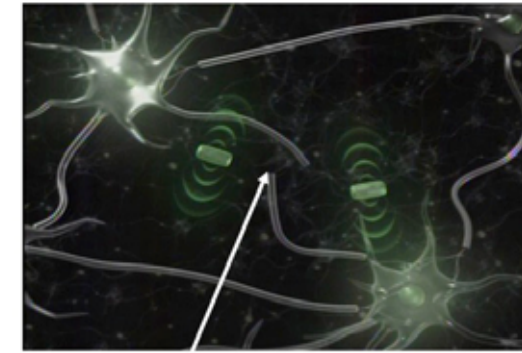
## ■ 研究内容、研究成果

難治神経疾患により四肢麻痺あるいは半側麻痺などの神経症状が出現すれば、回復は期待できない。この重篤な状況を脱するには神経回路の再建、すなわち細胞死を免れた神経細胞の軸索から標的ニューロンへの軸索再生が不可欠である（図1）。しかしながら、中枢神経系には軸索の再生を阻害する機構が存在している。これまで研究代表者は中枢神経軸索の再生を阻害する機序の解明に取り組み、複数の軸索再生阻害タンパク質とそれらにより惹起される細胞内シグナルを同定し（図2）、「中枢神経軸索再生阻害機序」の解明に成功した。特に、Wntが神経回路の再生を抑制していることを突き止めた（図3）。抗Ryk中和抗体を脊髄損傷させた動物に投与すると、軸索の再生と運動機能の回復が認められた。したがって、本研究プロジェクトでは、脊髄損傷後の機能回復と軸索再生を促進するモノクローナル抗Ryk中和抗体の開発を行った（図4）。組換えヒトRyk細胞外ドメイン/ウサギFc融合タンパク質を作製した。このタンパク質によるWntシグナル抑制の可能性について検証した。さらに、このタンパク質を抗原としてモノクローナル抗Ryk抗体を作製し、各種*in vitro*試験により、高親和性中和抗体のクローンの選定を行った。その後、これら候補クローンについて、脊髄損傷動物モデルでの薬効評価を行った。本薬剤は脊髄損傷動物に対する有効性がすでに実証されており、概念実証されている。内因性に備わっている修復機能を活性化する温存治療であるため、中枢神経機能障害をもたらす多くの疾患が適応となりうる。また抗体を用いる本治療法は、ターゲットに対する特異性が高く、副作用の危険が少ないため、実現可能性が高い。

## ■ 今後の展開、将来の展望

中枢神経疾患後遺症については現時点で有効な治療法が存在しないため、WHOは中枢神経疾患を「クオリティ・オブ・ライフ（生活の質）を脅かす最大の要因である」と位置づけている。したがって本治療薬の開発により、これまで治療法がなかった中枢神経疾患後遺症を緩和することが可能になるとすれば、大きな社会的貢献を果たすことになる。中枢神経疾患の医療費は心疾患領域に次いで2番目に大きい市場であり、さらに医療費の伸び率の高い領域である。特に中枢神経疾患後遺症については現時点で有効な治療法が存在しない。本プロジェクトで開発してきた薬剤は内因性に備わっている修復機能を活性化する温存治療であるため、安価に広く治療を提供できる利点がある。さらに、本薬剤は中枢神経機能障害をもたらす多くの疾患が適応となりうる。このような薬剤開発は緊急性が高く、国民の期待に応えるものであると同時に、世界に向けた事業化が期待でき、抗体医薬産業の活性化にもつながる。

## 中枢神経疾患によるネットワーク障害



神経回路の損傷

図1

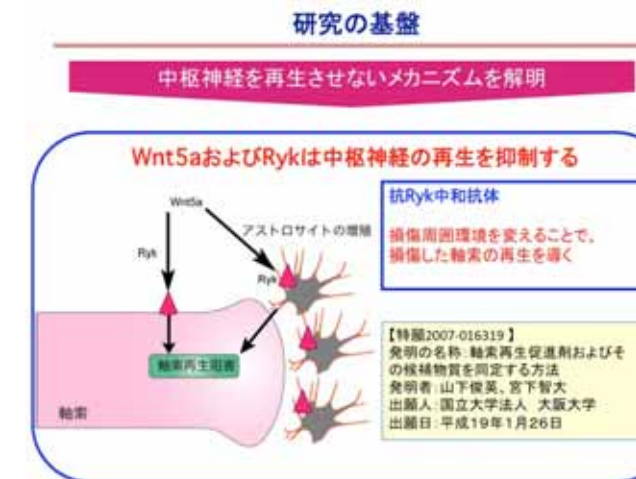


図3

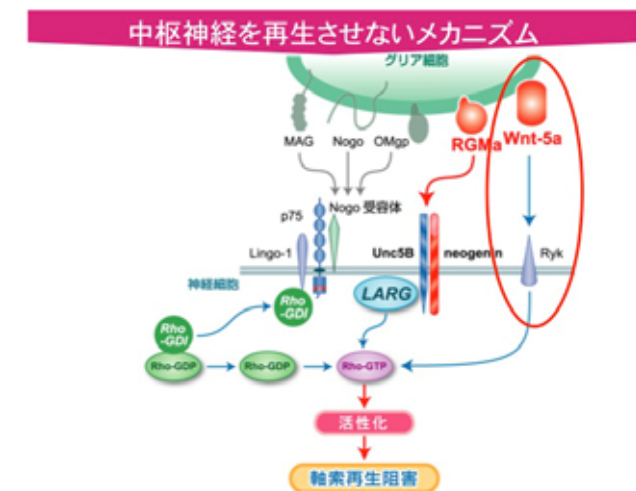


図2



図4

## ■ 研究体制

- ◆ 代表研究者  
〔大阪大学 大学院医学系研究科 教授 山下俊英 〕
- ◆ 研究者  
上野将紀（大阪大学）、藤谷昌司（大阪大学）、池田里衣子（大阪大学）、李佐知子（大阪大学）、中村由香（大阪大学）、石井宏史（大阪大学）、羽田克彦（大阪大学）
- ◆ 共同研究機関  
田辺三菱製薬株式会社研究本部

## ■ 研究期間

平成21年4月 ~ 平成24年3月