

平成 20 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名： 株式会社ベネシス

研究リーダー所属機関名 : 大阪大学

課題名： 新たな医薬品候補としての血漿由来補体制御因子クラステリン

1. 顕在化ステージの目的

私達は、血漿蛋白の一種で補体制御因子として知られているクラステリンが、デングウイルスの非構造蛋白質の1つである NS1 と強い結合性を有すること、しかも出血熱の患者において血中クラステリン値が実際に低値であることを認めたことから、クラステリンが治療薬となる可能性を見出している。この発見は、1)NS1 蛋白質が患者血漿中に上昇する、2)補体の異常亢進が認められる、というデング病態関連要因を結びつけるものである。本研究ではヒト血漿からクラステリンの工業的精製法確立と、デングウイルス感染症に起因する補体活性の異常亢進に対する抑制効果を確認し、デング出血熱におけるクラステリンの補充療法の可能性について検証する。

2. 成果の概要 研究実施者の完了報告書より抜粋

大学の研究成果

本研究でデングウイルスの全ての 4 血清型を認識する抗体産生ハイブリドーマ及びクラステリンを認識する抗体産生ハイブリドーマを取得した。今後デングウイルスの抗原決定部位などが決まればヒトで産生される抗体との比較で病原性の解析が可能になると考える。また抗クラステリン産生ハイブリドーマの候補が複数得られたことは、クラステリンの糖鎖の違いからくる分子の機能の違いなどが検討できる可能性を持っている。精製クラステリンの補体依存性細胞障害(CDC)阻害効果について感作赤血球を用いて評価したところ、その活性を有していることが確認できた。このことは精製クラステリンがデング出血熱の治療薬としての可能性を持つことを示唆している。

企業の研究成果

クラステリンの検出手法を確立し、ヒト血漿分画製剤製造工程におけるクラステリンの挙動について検討したところ、クラステリンは廃棄画分に移行していることを確認した。廃棄画分中のクラステリンの純度が高いこと、血漿の有効利用の観点から、廃棄画分からクラステリンの工業的精製法を検討し、その手法を確立した。また、この方法により得られた精製クラステリンに CDC 阻害活性があることを確認した。

3. 総合所見

当初の目標に対して一定の成果が得られた。クラステリンの工業的精製法の足がかりが得られ、感作ヒツジ赤血球の CDC 阻害作用が確認できたが、動物モデルを確立してクラステリンの抑制作用を確認するには至らなかった。治療薬のない分野だけに、進展を期待したい。