

育成ステージ(平成21年度終了課題)事後評価報告書

研究開発課題名：	抗 IL-18 抗体を用いた疾患メカニズムの解析とその治療法に関する研究
シーズ育成プロデューサー：	一般財団法人化学及血清療法研究所
所属機関名	
研究リーダー：	兵庫医科大学
所属機関名	

1. 研究開発の目的

気管支喘息、アトピー性皮膚炎、痛風などの疾患の発症や増悪が、IL-18 に起因することを明らかにするとともに、そのための疾患モデル動物を作製し、ヒト抗ヒト IL-18 抗体およびその関連分子の阻害活性をこのモデル系で評価し、有効な阻害剤の創製を目指す。

2. 研究開発の成果

気管支喘息患者、アトピー性皮膚炎患者の免疫機能の解析によって、発症や病態への IL-18 および IL-33 の関与を明らかにした。また、IL-18 や IL-33 の刺激を受けた好塩基球が、IL-4/IL-13 を産生することによって、これらの病態形成に強く関与することを明らかにし、IL-18/IL-33 を標的とした新しい治療法の可能性を示した。さらに、ヒト抗ヒト IL-18 抗体を投与することによって、マウス病態モデルおよびヒト化マウスモデルの病態が改善することを明らかにした。

候補抗体の親和性向上についても in vitro での試みがなされ、一通りの成果が得られている。Fab/抗原複合体の結晶構造解析も試みられた。

3. 研究開発の目標に対する達成度

育成目標	達成度
①気管支喘息、アトピー性皮膚炎、痛風などのヒト疾患が、IL-18 が原因で発症あるいは増悪することを証明する	①ほぼ達成。
②IL-18 が原因で発症する動物モデルの作製	②マウスモデルについては達成。ヒト化マウスについても確認できたが、サルモデルは未達成。
③候補抗体の阻害活性を評価する	③ヒト化マウスにおいて有効性を確認した。

4. 今後の展開

病態解析結果に基づいてヒトで有効な候補抗体を創製し、新しい治療法を確立することが期待される。

5. 総合所見

一定の成果が得られ、イノベーション創出の可能性が期待される。好塩基球の抗原提示による Th2 細胞誘導をはじめ、IL-18 を軸とする幾つかの重要な免疫学的事象の分子的基盤が解明され、想定を超えた大きな成果が得られている。しかし、事業の核となる開発候補抗体が取得できなかったのは

残念である。

社会的ニーズの高い疾患分野であり、治療薬開発の激しい競争が繰り広げられている中で、国際競争に打ち勝つためには、開発候補抗体を早期に取得し、臨床開発力に長けたパートナーの参画も検討し、実用化に向けての戦略的な対応を期待したい。

以上