

令和3年3月30日

東京都千代田区四番町5番地3
科学技術振興機構（JST）
Tel：03-5214-8404（広報課）
URL <https://www.jst.go.jp>

ネコ由来のエリスロポエチンを用いた腎性貧血治療薬を開発 ～副作用の少ない治療薬で腎不全ネコのQOLを改善～

ポイント

- 従来、ネコの重症化した腎性貧血治療にはヒト由来のたんぱく質を用いた治療薬しか選択肢がなかったが、アレルギー反応などの副作用や薬効の低下が問題となっていた。
- 遺伝子組み換えニワトリ作製技術を用いて、ネコ由来のたんぱく質を利用した腎性貧血治療薬の製造に成功した。
- 開発した治療薬は薬効時間が長く、副作用も少ないことから、貧血の初期症状段階から継続して投与が可能となり、ネコと飼い主への負担軽減とQOL向上が期待される。

JST（理事長 濱口 道成）は、研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）実用化挑戦タイプ（委託開発）の開発課題「遺伝子組換え鶏技術により生産する貧血治療薬」の開発結果を成功と認定しました。この開発課題は、愛知工業大学 工学部 飯島 信司 教授（開発当時：名古屋大学 教授）らの研究成果をもとに、平成23年11月から令和元年9月にかけて株式会社カネカ（代表取締役社長 田中 稔、本社 東京都港区赤坂1-12-32、資本金330億円）に委託して、同社 バイオテクノロジー研究所にて事業化開発を進めていたものです。

ネコの多くは、加齢によって慢性腎不全を発症します。慢性腎不全になると、腎臓で作られる造血因子のエリスロポエチン（EPO）^{注1}の分泌が低下し、腎性貧血^{注2}の症状を引き起こします。獣医療ではこれまで、重度の腎性貧血の治療にはヒト由来のエリスロポエチン（ヒトEPO）を用いた治療薬しか選択肢がありませんでしたが、ネコにとって異種たんぱく質であることから、アレルギー反応などの副作用を引き起こすことが問題となっていました。

本開発では、遺伝子組み換えニワトリ^{注3}作製技術を用いて、ネコ由来のアミノ酸配列を持つエリスロポエチン（ネコEPO）の生産に成功しました。ネコEPO発現遺伝子を組み込んだウイルスベクターを、ニワトリの有精卵の胚へマイクロインジェクション^{注4}により注入することで、卵白成分中にネコEPOが生産されます。卵白から精製したネコEPOにポリエチレングリコール（PEG）化修飾^{注5}を行い、通常ネコEPOと比べて薬効時間の長いPEG化ネコEPOを効率良く製造する工程を確立しました。開発したPEG化ネコEPOを被験薬として約60例の治験を実施し、有効性と安全性を評価しました。

開発したPEG化ネコEPOは副作用が少ないことから、貧血の初期症状段階から継続してネコへの投与が可能となります。貧血による食欲低下や元気喪失などの症状が改善され、ネコや飼い主への負担軽減およびQOL改善が期待されます。

研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）は大学、公的研究機関などで生まれた研究成果を国民経済上重要な技術として実用化し社会に還元することを目指す技術移転支援プログラムです。 詳細情報 <https://www.jst.go.jp/a-step/>

<背景>

日本のネコ飼育頭数は増加傾向にあり、約900万頭と推計されています。さらに平成30年の飼い猫の平均寿命は約15歳と、平成27年以降、4年連続で15歳を超えました。一般に、15歳以上の高齢の猫の3頭に1頭は慢性腎不全を発症するといわれています。腎不全になると、腎臓で作られる造血因子のエリスロポエチン（EPO）の分泌が低下し、腎性貧血と呼ばれる貧血の症状を引き起こします。

獣医療ではこれまで、重症化した腎性貧血の治療にはヒトEPOを用いた貧血治療薬しか選択肢がありませんでした。しかし、ネコにとって異種たんぱく質であるヒトEPOを長期にわたり投与すると、ネコ体内に抗体が作られるようになり、薬効の低下やアレルギー反応といった副作用を引き起こすことが知られています。そこで、副作用が少なく、ネコや飼い主の負担を軽減できるネコ用腎性貧血治療薬が求められていました。

<開発内容>

カネカは、元 名古屋大学 飯島 信司 教授らの遺伝子組み換えニワトリ作製技術を用いたネコEPOの生産方法と、PEG化修飾を含めたネコEPO製剤の製造プロセスを確立しました。

開発した新技術では、ネコEPO発現遺伝子を組み込んだウイルスベクターをマイクロインジェクションにより有精卵のニワトリ胚へ注入することで遺伝子組み換えニワトリを作製し、卵白中にネコEPOを生産させます。卵を含めたニワトリの全身にネコEPOを発現させるプロモーターを用いた従来の方法では、ニワトリに負担がかかり、ネコEPOの生産性が低下するという問題がありました。そこで卵白を作る輸卵管への特異性がより高いプロモーターを用いることで、ヒヨコの孵化率と死亡率を大幅に改善し、遺伝子組み換えニワトリの作製効率を約5倍に向上させることに成功しました（図1）。

さらに、精製したネコEPOにはポリエチレングリコール（PEG）化修飾を行いました。PEG化修飾したネコEPOは未修飾のネコEPOと比べて薬効時間が長くなるため、月に2回程度の投薬回数で済み、ネコの身体的負担および飼い主の経済的負担を軽減することにもつながります。

また、開発したPEG化ネコEPO製剤を被験薬として、製造販売承認申請に必要な各種試験および60例の治験を実施しました。その結果、被験薬投与開始後8週目と12週目の両時点において血中の赤血球の割合（ヘマトクリット値）が基準値（正常値）以上に達した症例は22例（達成率36.7パーセント）と、血中の赤血球が有意に増加したことが分かり、PEG化ネコEPO製剤の有効性が確認されました（図2）。

<期待される効果>

これまでの獣医療では、重症化した腎性貧血の治療にはヒトEPO製剤しか選択肢がなく、副作用が懸念されるため長期間の反復投与を断念せざるを得ず、腎性貧血の末期に数回しか投与できませんでした。開発したPEG化ネコEPOは副作用が少ないことから、貧血の初期症状段階から継続してネコへの投与が可能となり、貧血による食欲低下や元気喪失などの症状が改善され、ネコと飼い主への軽減負担およびQOLの向上が期待できます。

カネカは本開発成果を国内動物用医薬品企業にライセンスアウトし、製品の製造・販売はライセンス先の企業により行われます。

<参考図>

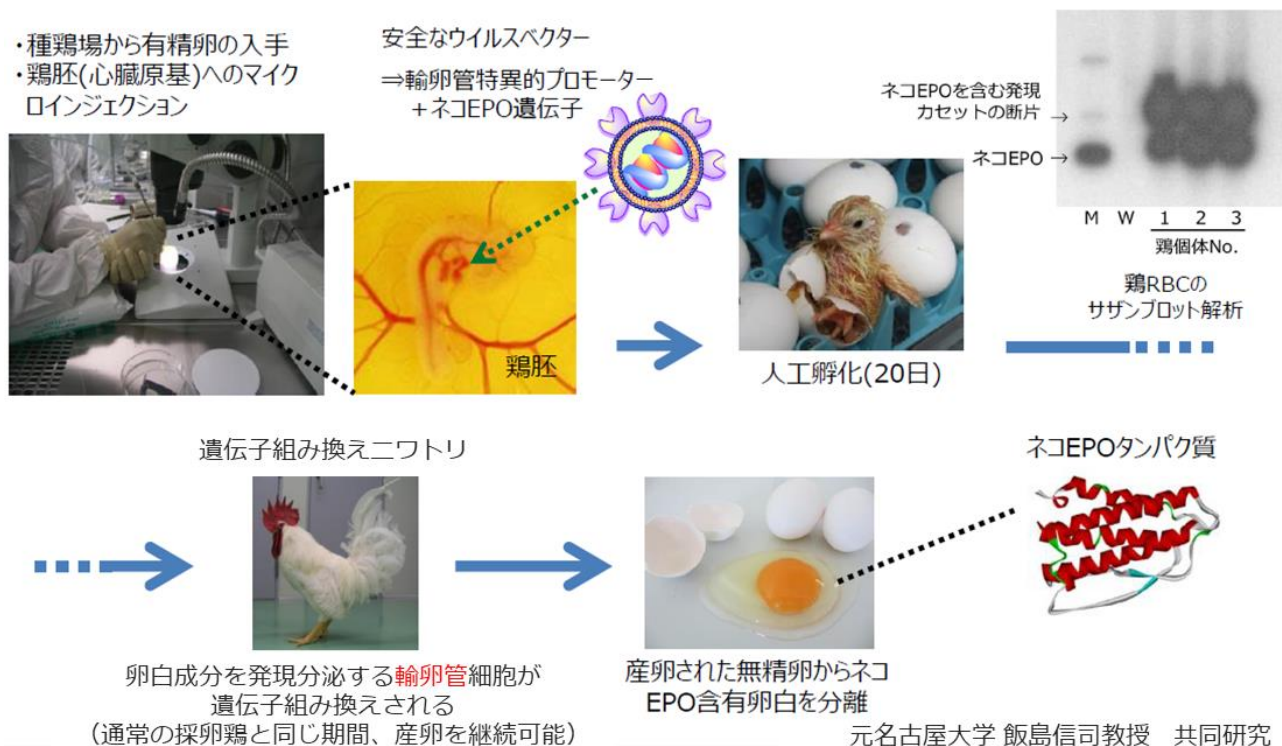


図1 遺伝子組み換えニワトリの作製プロセス

卵白を作る輸卵管への特異性がより高いプロモーターを用いることで、ヒヨコの孵化率と死亡率を大幅に改善し、遺伝子組み換えニワトリの作製効率を約5倍に向上させることに成功した。

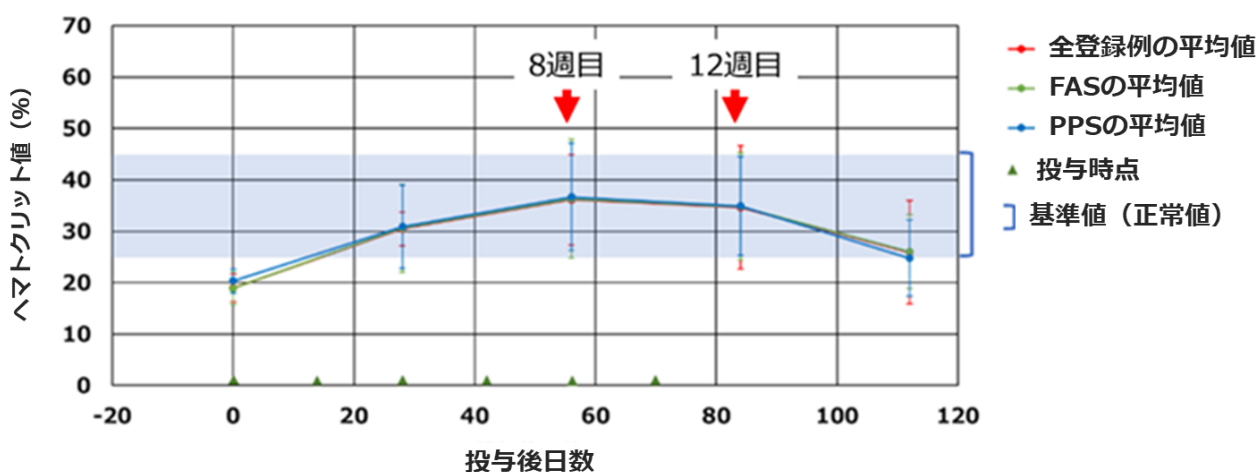


図2 治験結果例 (PEG化ネコEPO投与後のヘマトクリット値の変化)

FAS集団^{注6)}: 全適格例のうち、用法・用量によらず、被験薬を一度でも投薬された全症例

PPS集団^{注7)}: FASのうち、治験実施計画書に適合して0週目から12週目までの治療期を完遂した全症例

<用語解説>

注1) エリスロポエチン (EPO)

赤血球の産生を促進するホルモン。主に腎臓で産生される。ヒト用医薬品としては、エポエチンアルファ (商品名エスポー)、エポエチンベータ (商品名エポジン) といった遺伝子組み換えによるエリスロポエチン製剤が上市されており、腎性貧血治療に用いられている。

注2) 腎性貧血

腎不全などにより腎機能が低下すると、腎臓からのエリスロポエチンの分泌が低下し、造血が低下する。そのために慢性腎臓病に罹患すると、貧血状態に陥ることが多い。

注3) 遺伝子組み換えニワトリ

外来遺伝子を導入したニワトリ。遺伝子組み換え動物 (トランスジェニック動物) を用いたエリスロポエチンや抗体などの有用たんぱく質の生産法は、動物工場として注目されている。その中でも、特に遺伝子組み換えニワトリが産む卵中に有用たんぱく質を蓄積させる方法はコストが低く、また、ニワトリは発育が速く短期間に増殖できることから、医療用たんぱく質の多品目少量生産から、産業用酵素の大量生産まで柔軟に対応可能である。

なお、本開発では遺伝子組み換えニワトリの作製に関し、カルタヘナ法に係る第二種使用等拡散防止措置の大臣確認を取得した専用施設を整備し、使用している。

注4) マイクロインジェクション

非常に細いガラス管を用いてDNAなどを細胞内に注入する手法。一般にはガラス管を顕微鏡下で操作して細胞に差し込み、細胞内に目的物質を注入する。細胞一つ一つに確実に注入が可能で、発現効率も良い。しかし、一度に多数の細胞に対しては行えず、また専用の機器とある程度の熟練が必要である。

注5) ポリエチレングリコール (PEG) 化修飾

薬物動態特性の改善を目的として、治療薬として用いるたんぱく質の表面に、無毒性かつ非免疫原性の高分子であるポリエチレングリコールを修飾すること。PEG化修飾を行うことで、血中滞留時間の延長、疎水性薬物の水溶化、免疫原性や抗原性の減少といった効果が得られる。

注6) FAS 集団

FASはFull Analysis Setの略称。ランダム化された全ての症例から最小限の除外可能な症例を除いた集団として定義され、臨床試験における最大の解析集団を指す。最小限の除外可能な症例については、適格基準を満たしていない場合や試験治療を一度も受けていない場合、ランダム化後のデータが全くない場合などが該当する。

注7) PPS 集団

PPSはPer Protocol Setの略称。FAS集団のうち、試験実施計画を遵守した症例を指す。

<お問い合わせ先>

<開発内容に関すること>

阪本 浩和 (サカモト ヒロカズ)

株式会社カネカ バイオテクノロジー研究所

〒676-8688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8

Tel : 050-3133-7523

E-mail : Hirokazu.Sakamoto[at]kaneka.co.jp

<JSTの事業に関すること>

沖代 美保 (オキシロ ミホ)

科学技術振興機構 産学共同開発部

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's五番町

Tel : 03-5214-8995 Fax : 03-5214-0017

E-mail : jitsuyoka[at]jst.go.jp