

実施企業名:株式会社 メディネット

研究課題名:レギュラトリーT細胞を標的とした免疫抑制解除法の確立

1. 研究の概要

レギュラトリーT細胞(Treg)は各種自己免疫疾患の発症を防ぐことが報告され、末梢組織における自己反応性リンパ球の活性を抑制する、いわゆる免疫寛容(トレランス)に大きな役割を果たしている。一方、腫瘍免疫においても、腫瘍内やがん患者末梢血中での病態と共に増加するTregの存在が知られており、免疫細胞による腫瘍拒絶を抑制していると考えられている。しかし、この免疫抑制に関わるTregの細胞表面における決定的なターゲット分子は未だ同定されていない。

本研究ではTreg特異的分子を特定し、それら分子に対するモノクローナル抗体を作製して、Tregによる免疫抑制を制御することを目的とする。取得した抗体は、腫瘍や自己免疫疾患等に対する抗体医薬や免疫細胞療法への応用が期待される。また、取得抗体を用いてTreg動態を容易に観察できることが予測され、これまで解析が難しかった免疫抑制機構を、がん及び自己免疫疾患ばかりでなく、感染症やアレルギー等の重篤なヒト免疫関連疾患へ応用できる可能性があり、免疫学の発展への貢献も期待される。

2. 研究目標の達成状況と実用化への展望

概ね期待通りの成果が得られ、実用化の可能性も期待できる。

□ 研究目標の達成状況

研究目標	達成状況
cDNA サブトラクション法にて同定したTreg特異的と考えられる分子に対するモノクローナル抗体を作製する。そのモノクローナル抗体の有用性を評価し、抗体医薬等への実用化を検討する。	目標とするTreg特異的分子を5分子に絞り込んだ上で、3分子に対するモノクローナル抗体4種類を作製した。その内、1分子に対するモノクローナル抗体(1種類)は生体外において誘導したinduced Treg(iTreg)を強く認識し、iTregの免疫抑制を解除可能であることが示された。 また、腫瘍モデルマウスを用いた治療実験において抗腫瘍効果を示す可能性が示唆された。

□ 採択企業における実用化への展望

今後は、得られたモノクローナル抗体について、機能解析や取得データの再現性確認などの追加検証を行いながら、製薬会社等へのライセンスアウトにより、抗体医薬品及び細胞除去デバイスとして製品開発を進めるとしている。

3. 総合所見

《総合》

概ね期待通りの成果が得られ、実用化の可能性も期待できる。

本研究では、がん起因する免疫抑制の解除を目指し、免疫抑制に関わるレギュラトリーT 細胞(Treg)に特異的な抗体を作製して、Treg による免疫抑制を制御することを目的とした開発が行われた。その結果、本研究により作製したTreg 特異的分子に対するモノクローナル抗体について、1 種類とはいえ induced Treg (iTreg) の免疫抑制を解除する可能性があることが示された。さらに、腫瘍モデルマウスを使った実験においても抗腫瘍効果を示す可能性が示されたことから、抗体を取得するという当初目標を概ね達成したと認められる。今後は、腫瘍モデルマウスを用いた再現性を確認するとともに、周辺の知的財産権の取得にも尽力頂きたい。また、今後の発展のためにも臨床医の協力を得ながら、ヒト化抗体の実現を図ってほしい。

本研究により、新規性の高いモノクローナル抗体を取得できた意義は大きく、iTreg の免疫抑制を解除する抗体は医薬品として幅広い用途が期待される。今後の研究開発のさらなる発展を期待したい。

《詳細》

cDNA サブトラクション法により同定された、Treg 選択的に発現している未知の表面分子に対するモノクローナル抗体を取得することに成功し、部分的ではあるが、iTreg による免疫抑制を解除する効果が得られた。また、腫瘍モデルマウスを用いた実験により、抗腫瘍効果を示す可能性を得ており、当初の目標を概ね達成したと認められる。iTreg による免疫抑制を解除する抗体は、医薬品として広い用途が期待されるため、本開発研究の成果は意義あるものと考えられる。しかしながら、抗腫瘍効果についての再現性確認、ヒト化抗体の作製や知的財産の戦略的な取得等の課題が残されており、実用化に向けては、新たなる目標を設定したうえで開発研究をさらに進展させていく必要がある。

本研究で得られたモノクローナル抗体について、1 件の特許出願を行っている点は重要であり評価できるが、同分子に関する抗体について、他社から白血病のマーカーとして先行出願されている点が懸念される。

そのため、出願内容の比較検討や周辺の知的財産権(物質特許および用途特許)取得の可能性検討を十分にを行い、今後の研究開発戦略をより明確にしていくことが必要である。

実用化のために解決すべき課題は明確化されているが、まだ多くの課題が残されているため、全てを実施していくためには新たなる戦略が必要と思われる。例えば、抗体医薬品開発を目指すのであれば、早い段階から他企業と提携し、大量生産等を見据えた開発を進めることも一案である。その際、他企業へのライセンスアウト等を有利に進めるためにも、本抗体のエピトープや免疫抑制の作用特異性および機序などを明確に説明できるように研究をさらに発展させ、知財化も進めておくことが重要である。

Treg に関する研究はまだ研究が十分に進んでいるとは言えないため、本研究により、新規性の高いモノクローナル抗体を取得できた意義は大きく、新規医薬品開発が成功する可能性も期待できる。また、正常組織への交差反応が無いことが確認できれば、研究用途や治療応用への発展が期待でき、新産業創出の可能性も期待できる。今後の研究開発のさらなる発展を期待したい。