

次世代医療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業  
糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業 中間評価報告書

|          |                                     |
|----------|-------------------------------------|
| 研究開発課題名  | 糖鎖分子による自然免疫受容体制御を介した免疫・骨代謝異常 治療法の開発 |
| 代表機関名    | 東京理科大学                              |
| 研究開発代表者名 | 岩倉洋一郎                               |
| 全研究開発機関  | 平成28年度～平成32年度（予定）                   |

1. 研究開発概要

DCIR はミエロイド C 型レクチン受容体の一つで、細胞外に糖鎖認識部位を持ち、細胞質内に抑制性のシグナル伝達配列を持つ。DCIR 遺伝子には関節リウマチなど自己免疫疾患に関連した SNP が報告されており、疾患との関連性が予想された。そこで、この遺伝子を欠損させたマウスを作製したところ、自己免疫疾患を発症する他、骨代謝が亢進し、骨量が増加することがわかった。これは DCIR が樹状細胞や破骨細胞分化を抑制するためであることがわかった。また、リガンドが NA2 と呼ばれる糖鎖分子であることを同定し、DCIR の抑制活性は NA2 刺激によって調節されていることを示した。このように DCIR は免疫系、骨代謝系で重要な役割を果たしており、自己免疫疾患やアレルギー疾患、骨代謝異常症などの治療標的となり得ることが示された。本研究では DCIR を標的とした治療法を開発するために、NA2 に対する抗体や DCIR に対する抗体を作製するとともに、リガンド投与、あるいはリガンド糖鎖分子の修飾による免疫、骨代謝疾患の治療を試みる。

2. 研究開発成果

DCIR の NA2 キャリア蛋白質候補の同定に成功し、詳細を解析中である。また、DCIR 機能の阻害、あるいは促進効果を持つ抗体は治療効果が期待できるため、DCIR 及び NA2 に対する抗体作製を試み、これらの分子に結合するモノクローナル抗体クローンを多数得た。今後これら抗体の機能を解析する。さらに、NA2 修飾酵素を自己免疫や骨代謝疾患の動物モデルに投与したところ、重症度が有意に減少し、炎症性サイトカインの産生量も低下することが分かった。この結果は、NA2 の修飾剤がこれら疾患の治療薬として有効であることを示しており、特許を申請するとともに、論文を投稿した。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は優れている。

自然免疫受容体分子 DCIR のリガンド糖鎖である NA2 糖鎖キャリア蛋白質の同定、NA2 糖鎖に対する抗体スクリーニング、DCIR に対する抗体スクリーニング、Neuraminidase 投与による自己免疫疾患の制御などで進展があった。今後は、NA2 糖鎖や DCIR に対する特異的抗体を取得するとともに複数の薬物標的候補分子に対して創薬の観点(例:安全性)から分子を絞り込むことが必要である。