

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム セットアップスキーム (ACT-MS)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：免疫調節薬の創出を目指した研究

Development of immunoregulatory drugs

研究開発実施期間：2017年10月1日～2019年3月31日

研究開発代表者 氏名：高井 俊行

Toshiyuki Takai

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立大学法人東北大学 加齢医学研究所・教授

Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

II 研究開発の概要

研究開発の目的

新しい免疫チェックポイント LILRB4 (B4) –B4 リガンド 1 (B4L1) システムを利用した免疫調節薬の開発基盤として、本免疫制御システムの分子機構を解明することを目的とした。具体的には、B4–B4L1 チェックポイントの全容を形質細胞、単球/マクロファージ、樹状細胞、Treg 細胞等で解明し、さらに疾患モデル動物で創薬候補物質の有効性を評価する。平行して、各種免疫関連疾患、炎症性疾患、がんなどの患者の末梢血や組織標本を試料として B4 発現、B4L1 発現について調査し、B4–B4L1 チェックポイントの関与を検討するとともに、関与の示された疾患については単離細胞の培養系やモデル動物で B4 阻害抗体、B4L1 組換えタンパク質などによる活性修飾効果を評価することを主な研究内容とした。

研究開発の成果と意義

成果

SLE 患者の末梢血試料で発見した病原性マーカーとしての B4 の有用性と同様に、SLE モデルマウスの病原性プラズマセルは B4 を高発現することを発見し、B4L1 を認識することで自己抗体産生プラズマセルの寿命が遷延し、自己抗体を長期間に亘り産生する機構が存在する可能性が指摘された。また、モデルマウスへの投与実験などから阻害抗体等が創薬候補として有力である証拠を得た。一方、B4–B4L1 チェックポイントががん転移やがん免疫においても機能している証拠を得た。B4L1 の分子的特徴、B4 標的アミノ酸配列の同定にも成功しており、これらの知見に基づき免疫調節薬の発明に関する特許を出願した。臨床検体の B4 発現について調査を進め、呼吸器疾患、リウマチ関節炎、皮膚疾患等に B4–B4L1 の関与が示唆されたため更に検証を進めている。

意義

最終的に事業化を目指す製品として、自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー、骨疾患、がんなどを治療可能な抗体医薬もしくは低分子化合物、移植免疫を制御する抗体医薬、もしくは低分子化合物を想定した。要求されるスペックとしては、がんについては PD-1、CTLA-4 阻害抗体などの既存の抗体医薬の治療効果と同等以上の効果を持ち、なおかつ副作用を低減する等のメリットを有する特性を持つもの。市場規模としては、2022年の時点での抗体医薬の市場規模予測は1,728億ドル(191兆円)が想定されており、極めて大きい。社会・経済へのインパクトとして、がんは治る時代になったとの認識が PD-1 阻害抗体医薬の登場で広まった。これらを補完、ないし新しい選択薬として B4-B4L1 阻害抗体医薬等を提供することはまさにがんが治る時代を確実なものにする、社会的にも医療経済的にも極めて強いインパクトをもたらす。

また、本課題から派生した研究開発として、リガンド B4L1 の測定技術に着目した研究展開がある。現在は B4L1 の定量はポリクローナル抗体を用いた、リガンド総量に対する ELISA がある。しかしながら B4 との相互作用に寄与する標的領域はごく限られた領域であり、B4L1 のトータルタンパク質としての heterogeneity を考えると、B4L1 の B4 標的領域の定量が不可欠である。また、B4L1 総量として発現量の多い胃がんや腎がんでは患者の予後が悪くなることから、B4L1 の定量法、とりわけ B4 の標的配列を含む領域の特異的定量法の確立は予後の予測に有用である。現在、標的配列特異的な新しい ELISA での定量法の検討を進めておりほぼ確立できた。これについては臨床検査項目に含まれるレベルの成果を目指しており、社会実装が期待される派生研究となった。

研究成果の具体例の紹介

(1) B4-B4L1 チェックポイントシステムの基礎：自己免疫疾患である SLE のモデルマウスにおける病原性プラズマセル (PC) がどのように B4-B4L1 システムを利用し、病原性に結びついているのかを、B4 欠損を利用した SLE モデルマウスを免疫学的に解析することで明らかにした (Wong YL. et al. *Int Immu* 2019)。さらに SLE モデルマウスへの B4 阻害抗体などの投与により創薬候補として有力である証拠を得た (論文投稿準備中、特許出願済み)。

(2) 各種疾患の臨床検体を用いた B4-B4L1 チェックポイントシステム：SLE 患者の PC において B4 が病原性 PC のマーカーになることに加え、原因不明の炎症性疾患である川崎病患儿の PC においても B4 が高発現することを見出し、本疾患においても病原性 PC の一定の役割が示唆された (Sugahara-Tobinai A et al. *Pediatr Infect Dis J* 2019)。皮膚科疾患患者の末梢血中のプラズマサイトイド樹状細胞 (pDC) において B4 の発現に変化があることを見出し、マウスモデルにおいてこの観察を裏付ける実験を開始しており成果を得た。リウマチ関節炎患者の末梢血 PC 等の細胞における B4 の発現レベルに関しては特段の変化は観察されなかった。その他、引き続き肺がん、慢性閉塞性肺疾患の B4-B4L1 チェックポイントの関与の解析は患者試料を用いて解析を進めている (論文投稿中)。またアレルギー性疾患における B4 の役割の解析を開始し、野生型マウスと B4 欠損マウスとの比較検討を行なっている。今後これらのモデルにおける B4 抗体などの有効性を評価する計画である。

以上の研究項目について順調に研究を進め、(1) では B4-B4L1 チェックポイントシステムの概要が理解できるようになった上、創薬に向けた抗体等の効果の実証にまで到達し、創薬候補物質を得た。また (2) の臨床検体を用いた研究でも予定していた疾患に関する試料の解析結果が得られた。

発表論文

1. Sugahara-Tobinai A, Inui M, Metoki T, Watanabe Y, Onuma R, Takai T, Kumaki S. Amelioration of Kawasaki disease is coupled with down-regulation of peripheral blood plasmablast/plasmacell subset and its ILT3/LILRB4 expression. *Pediatr. Infect. Dis. J.* doi: 10.1097/INF.0000000000002259 (2018).
2. Wong YL, Su MT, Sugahara-Tobinai A, Itoi S, Kezuka D, Endo S, Inui M, Takai T. Gp49B is a pathogenic marker for autoantibody-producing plasma cells in lupus-prone BXSB/*Yaa* mice. *Int Immunol*, doi:10.1093/intimm/dxz017 (2019).

学会等での発表

1. 高井俊行「新しい免疫チェックポイント B4 と創薬」、口頭発表、日本薬学会ランチョンセミナー講演、2019年3月22日、幕張メッセ（千葉）

特許出願

特願 2019-148423

出願人：国立大学法人 東北大学

発明者：高井俊行、乾匡範、蘇美慈、遠藤章太

出願日：2019年8月13日

発明の名称：(秘密保持のため公表しない)

Overview

Strategic research for development of immunoregulatory biologics for autoimmune, atopic and acute/chronic inflammatory diseases and malignancies

Background:

Immune checkpoint is executed by various regulatory receptors, including leukocyte immunoglobulin-like receptors (LILRs) expressed on myeloid cells, as well as PD-1 on T cells. We found that an inhibitory LILR, LILRB4 (B4), is highly and ectopically expressed on pathogenic plasma cells in SLE patients, suggesting that the B4-high cells need to be inhibited by unidentified physiologic B4 ligand(s). We also found the high B4 expression on plasma cells and monocytes from Kawasaki disease (KD) and dermatomyositis (DM) as well as SLE (*Patent applied*). Very recently, we successfully identified a physiologic ligand of B4, B4L1, and its core B4-targeted sequence (*unpublished results*).

Objective:

To develop immunoregulatory biologics specific for pathogenic cells in autoimmune, atopic, and acute/chronic inflammatory disorders and malignancies.

Expected results:

B4, B4L1, and B4 antibodies contribute as specific biologics for the diseases and malignancies.

Uniqueness:

We have identified B4-B4L1 as a critical checkpoint, which is unique in developing biologics minimizing side effects.

Innovativeness:

B4L1 is specifically recognized by B4 in a physiologic and pathogenic settings (*unpublished*). The novel biologics will be epoch-making in developing other immune checkpoint regulators.

Social usage: Novel biologics for treating immune disorders and malignancies, minimizing side effects.

Advantage:

In addition to our recent patent applied, we identified B4L1 which has not been assigned any biological activities ever.

Our achievements in this ACT-MS program:

1. We have established some biologics to regulate B4-B4L1 immune checkpoint by demonstrating their effects on autoimmunity, acute/chronic inflammatory disorders and malignancies, which are promising toward clinical trials.
2. A collaborative team for the B4-B4L1 immune checkpoint research has been established in this program. Tohoku University has applied a patent regarding B4/B4L1-related modulators for treating immune disorders. It is expected that any pharmaceutical company or companies take the rights to practice the patents, collaborate with basic/clinical investigators of our university and others to collect evidence for clinical trials, and start commercialization of the B4 biologics.

Publications and others:

1. Sugahara-Tobinai A, Inui M, Metoki T, Watanabe Y, Onuma R, Takai T, Kumaki S. Amelioration of Kawasaki disease is coupled with down-regulation of peripheral blood plasmablast/plasmacell subset and its ILT3/LILRB4 expression. *Pediatr. Infect. Dis. J.* doi: 10.1097/INF.0000000000002259 (2018).
2. Wong YL, Su MT, Sugahara-Tobinai A, Itoi S, Kezuka D, Endo S, Inui M, Takai T. Gp49B is a pathogenic marker for autoantibody-producing plasma cells in lupus-prone BXSB/*Yaa* mice. *Int Immunol*, doi:10.1093/intimm/dxz017 (2019).
3. Patent
Patent Applied: 2019-148423
Applicant: Tohoku University
Developers: T Takai, M Inui, MT Su, S Endo
Filing date: Aug 13, 2019

III 事後評価総合所見

本研究においては、新規な免疫チェックポイント機構である B4-B4L1 システムが多くの免疫系疾患で重要な役割を担っていることを示唆する基礎的成果が蓄積され、特許出願や論文発表も行われています。B4-B4L1 システムの分子機構が解明され、本システムの活性調節による新規創薬研究につながることを期待されます。

今後ヒト疾患データとの相関を裏付ける B4-B4L1 研究を推進し、具体的対象疾患を定め、企業との連携により、今後の研究がますます加速されることを期待します。