

## 研究開発課題中間評価報告書

事業名（領域名）	次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業（国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発）
公募研究開発課題名	革新的な次世代抗体医薬品製造技術の開発
評価研究開発課題名	抗腫瘍免疫を活性化する次世代型高機能化抗糖鎖抗体の開発
代表機関名	国立大学法人千葉大学
研究開発代表者名	川島 博人
所属・役職	大学院薬学研究院・教授
全研究開発期間	令和3年度開始～令和7年度終了予定

### 【国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発領域全体へのコメント】

評価委員より、多くの課題で、比較対象（コントロール）のデータや情報の不足が指摘されている。サイエンスにおいては、コントロールのデータや情報が研究成果の優位性、意義を主張するためには必須であり、労力が2倍、3倍になるとしても、コントロールのデータや情報の取得、提示が強く求められる。

### 【評価結果】

良い／総合的に計画どおりに進捗・一部計画に未達があったが総合的には計画どおりに進捗したと認められる

### 【評価コメント】

本課題は、これまでに独自に開発した抗糖鎖抗体を活用し、抗腫瘍免疫の効率的な誘導を可能とする新規高機能化抗糖鎖抗体の開発を目的としている。

現状では糖鎖を標的とする抗体医薬品がないため、糖鎖に対する抗体は開発されればオリジナリティが高く、国際的にも競争力がある今までにない新しい治療薬になる可能性がある。

研究者らが樹立した抗糖鎖抗体とケモカイン融合体の作製に成功し、NK細胞株のケモタキシス誘導を確認した。また、同抗体の scFv とサイトカイン融合体とサイトカイン受容体 IgGFc 融合体複合体の作製に成功し、その複合体のシアリルルイス X 強制発現がん細胞への結合、NK細胞株の増殖誘導を確認できた。さらに、シアリルルイス X 発現がん細胞をターゲットとし、NK92 をエフェクターとする系における複合体のがん細胞障害活性も確認した。

PCT 出願も行い知財も確保されている。

一方、抗糖鎖抗体はアフィニティが弱い可能性があり、活性の高い抗体候補が見つかっていない。また、ケモカイン融合型抗体の抗腫瘍効果が明確でなく、薬効を示唆するマウスデータが必要である。現時点ではNK細胞株を用いての実験であり、非臨床 POC の取得には正常NK細胞においても同様の効果を示すかが重要となる。

NK細胞の誘導によるADCCに基づく抗腫瘍効果を狙うにあたっては、in vivo モデル系のデザインが、本プロジェクトの継続を決める上で最も重要な部分であるが、in vivo での薬効や物性評価のほとんどはこれから行われることになっていて適切な in vivo モデル系が構築できていない。口頭発表の数に比して論文発表が1件のみと少ない。

以上を踏まえ、ケモカイン融合型抗体の抗腫瘍効果については、in vivo 試験により抗腫瘍効果を明確に示すとともに副反応の有無についても検証が必要である。2種類のタンパク質材料が必要となることから、製造管理が複雑になることも社会実装に向けては懸念される。

糖鎖に対する抗体が存在しているところからスタートしたにも関わらず、進捗のスピードが早いとは言えず、本当に残り2年半で目的を達成することが可能なのか疑問であり、研究計画の見直しが必要と思われる。開発に向けては、臨床の先生方との連携や安定性など早期の物性評価が必要である。さらに、抗糖鎖抗体の有効活用に関して、複数の例での実証を期待したい。