

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：新規治療標的分子 LRG の炎症性腸疾患における役割の解明と創薬への応用
2. 研究開発代表者：国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 シニアプロジェクトリーダー 仲 哲治
3. 研究開発の成果

近年、炎症性腸疾患に対するバイオ医薬品（抗体医薬品等）の有効性が実証され、多数の患者がその恩恵を受けている。しかしながら、今なお残る難治例への対応を目標として、新規標的の探索が進められている。本研究の開発担当者らは、炎症性腸疾患の新規バイオマーカーとして LRG (Leucine rich α 2 glycoprotein) を同定（特許第 5246709 号）し、その臨床的有用性の検討を進めるとともに、炎症性腸疾患の新たな治療標的としての LRG の可能性についても研究を重ねてきた。開発担当者らは、LRG が血管新生（特許第 5717021 号）や細胞遊走（特願 2015-158131 号）を促進する機能的分子であることを明らかにしつつ、独自に作製した LRG 欠損マウスを利用して、LRG が不在状況下で炎症性腸疾患病態が軽減することを見出した。つまり LRG は炎症性腸疾患の病態に直接関与し、治療標的として有望であると考えられる。そこで本研究では、トランスレーショナル研究所、製薬企業、臨床拠点病院の三者が、LRG に関して得られる知見を臨床へと応用すべく、各々の長所をいかした連携体制のもとで研究を進めていく。

本年度、炎症性腸疾患における LRG の病態生理学的機能の解明に関して、LRG 欠損マウスを利用した解析を通じて、LRG がサイトカインシグナルを修飾する作用を持ち（*Oncotarget* 2015）、生体内でも血管新生促進に関与する（*Cardiovasc Res* 2016）ことを明らかにして論文報告を行った。また、炎症性腸疾患モデルの解析により、LRG が、組織障害時に放出されるサイトカインのシグナル伝達制御を通じて、細胞の浸潤、さらなる炎症性サイトカインの産生誘導、血管新生および線維化という、炎症のさまざまな段階に寄与する多機能分子であることを明らかにし、LRG が炎症性腸疾患の良い治療標的であるという更なる根拠を得た。一方、抗体医薬品開発を目標として製薬企業とともに新たに作製中の抗 LRG モノクローナル抗体について、まずは前臨床研究用抗マウス LRG 抗体の各クローンを対象に、TGF β や TNF α のサイトカインシグナルに対する阻害活性をスクリーニングし、抗体クローンの選別を行った。本年度ではさらに、抗体が生体内で高い阻害活性を発揮できるように、安定性およびターゲット阻害活性の向上を目指して抗マウス LRG 抗体の改変に着手した。また、抗マウス LRG 抗体開発に引き続き、本年度よりヒト用抗 LRG 抗体の作製・評価について検討を開始した。炎症性腸疾患の治療標的としての LRG の全般的評価及び臨床試験の準備については、臨床拠点病院との連携下で前臨床研究データの評価を行い、臨床応用の障壁となる問題はこれまで認めていない。また、血清 LRG 測定については、LRG 阻害抗体実用化の際にコンパニオン診断検査としても有用と期待しているが、本年度、IL-6 阻害時のバイオマーカーとしての LRG 測定の有用性について新たに報告するとともに（*Arthritis Rheum* 2015）、これまでに集積した炎症性腸疾患患者の測定データをまとめて論文として投稿を行った。さらに、本年度末（2016年3月）においては、臨床検査用 LRG 測定系の製造販売承認申請を PMDA へ提出しており、LRG はまず体外診断医薬品として近い将来に実用化が期待できる。