

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：多発性硬化症に対する新規抗体治療薬の開発
2. 研究開発代表者： 山下俊英（国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科）
3. 研究開発の成果

本研究の最終目標は、進行型多発性硬化症 (MS) および視神経脊髄炎 (NMO) による神経症状を改善する分子標的治療薬を開発し、臨床応用を実現することである。MS は複数の神経症候が再発と寛解を繰り返すことを特徴とするが、一次および二次進行型 MS では神経回路の不可逆な変性が起こり、神経障害が進行する。この病態に対する有効な治療法は、いまだ開発されていない。我々は、自己免疫性脳脊髄炎の発症および寛解過程に、RGM がキーとなる役割を担っていることを明らかにした (Nat. Med., 2011)。また RGM 機能抑制は、マウス脳脊髄炎病態下で、Th17 細胞が誘導する神経変性を抑制し、その後の修復過程を加速することを明らかにした (Cell Rep., 2014)。したがって RGM 機能阻害抗体は多発性硬化症の各病期に対する症状緩和に寄与し、いまだ治療法が確立されていない進行型 MS に対する治療薬として有望である。さらに Th17 細胞が病態形成の鍵となる NMO にも効果を有すると考えられる。

我々は、ヒト型 RGM モノクローナル抗体を企業と共同開発している。本研究では、ヒト型抗 RGM 中和抗体について、進行型 MS および NMO に対する薬剤としての feasibility study を行う。研究期間内に複数の実験的自己免疫性脳脊髄炎・視神経脊髄炎モデルを用いて、RGM の病態への関与を解明するとともに、各病期における RGM 抗体の薬効・薬理試験を行い、薬剤治療の最適条件を決定することを到達目標とする。

これまでに進行型 MS の病態を反映する 2 種類の特殊な experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) マウスを用いて、RGM モノクローナル中和抗体の検証を行っている。Th17 細胞により特異的に誘導される EAE マウスを確立し、病態形成後に RGM 中和抗体を投与した場合、脳脊髄炎の重症度が軽減することが示された。また Targeted EAE マウスモデルを確立した。脊髄 Th8 の背側部に単一の炎症巣を作成することにより、後脚の麻痺が長期間持続する。当該マウスにおいて脊髄炎発症後に RGM 中和抗体を投与することで、治療効果について検証を行っているところである。またヒト型抗 RGM モノクローナル抗体が、ヒト RGM によるヒト神経細胞への効果を抑制することを *in vitro* で評価する系の確立を試みた。ヒト型抗 RGM モノクローナル抗体はマカクザルで効果を有することをすでに証明している。またヒトでの RGM 中和抗体の効果については、MS の患者の末梢血単核球を用いた実験で、サイトカインの放出を抑制することをすでに確認している (Nature Med., 2011)。ここでは、human RGM がヒト神経細胞に及ぼす効果を、ヒト型抗 RGM モノクローナル抗体が抑制することを証明することで、さらに証拠を固めることを目的とする。一方で、NMO 動物モデルとしては、NMO 患者血清から精製した IgG にヒト補体を加えて、ラット脊髄に injection するモデルを開発した。これにより脊髄 (Th10) 正中部に炎症巣を作成でき、運動麻痺が起こることを確認した。また C57BL6 マウス線条体に注入し、少量の NMO IgG による動物モデルの作成を行った。さらに、将来の医師主導治験にむけて、MS と NMO のレジストリー作成を行った。

本研究開発においては、進行型 MS および NMO 動物モデルを用いてヒトに外挿可能なヒト型抗 RGM モノクローナル抗体の効力を検証することを中心課題とする。本研究により進行型 MS および NMO の治療薬としての feasibility を検証し、薬剤治療の最適条件を見いだすことを到達目標とし、本研究終了後に遅滞なく臨床試験につなげる。