

# COPD 動物モデルの実用化と診断治療薬開発の基盤整備

高山 喜好 [株式会社エヌビー健康研究所／代表取締役]

清水 朋子 [株式会社エヌビー健康研究所／シーズ評価室長]

高橋 響 [株式会社ホクドー／顧問]

飯田 夕希子 [株式会社ホクドー／マネージャー]

釜田 悟 [株式会社ホクドー／代表取締役社長]

別役 智子 [北海道大学大学院医学研究科／准教授]

喜田 宏 [北海道大学大学院獣医学研究科／教授]

## 背景・目的

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は中高年以上に多く発症し、経過が非常に長く予後の悪い疾患である。加齢に伴い発症率が上昇することから、今後の超高齢化社会を考えると従来の対処療法に加え、“疾患の進行抑制”を目指した、新たな薬物治療の開発が急務である。しかし研究開発をする上で効率的な動物モデルがないことが、克服すべき課題である。そこで今回の研究支援事業では、北海道大学医学部の別役先生が確立した COPD 動物モデルの研究結果、並びに獣医学部喜田先生のインフルエンザ感染の研究結果を活用して、医薬品開発に有用な動物モデル構築を目指した。

## 内容・方法

研究開発目標①：新規の短期 COPD 動物モデルを確立して、2011年度秋以降に国内外の製薬企業を対象とした COPD 医薬品評価受託事業を開始できるような基盤整備を行う。

たばこの煙をマウスに曝露することで、慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease : COPD)のモデル病態を従来に比べて短期に発症する、新規 COPD 動物モデルの確立を検討した。また動物モデルの有効性について、病理学的解析により検証を行う。

研究開発目標②：①で確立したモデルを用いて、エヌビー健康研究所が保有する医薬品候補シーズ(抗体・低分子化合物)を評価してライセンス活動可能なデータを取得する。

確立したモデル動物を用いて実際の医薬品候補シーズを評価することで、モデル動物の有用性を示す。また得られたデータをエヌビー健康研究所のライセンス活動に生かす。

## 結果・成果

### たばこ煙誘発マウス動物モデルの構築

今回、別役先生の方法を踏襲して、薬剤評価可能な短期間の COPD モデルの構築を試みた。

従来の動物モデル系では6カ月以上曝露して評価をおこなっていたが、4か月(120日)で肺気腫病変が確実に観察された。33%以上試験期間を短縮できる可能性が示唆された。しかしながら別役先生の既報に比べ、肺気腫病変が比較的マイルドな結果となった。そのため、動物個体間の実験誤差(標準誤差に反映)を無視できず、統計学的な有意差を出すまでにはいたらなかった。今回の試験で8.2%の肺胞径拡大率であったが今後15%~20%程度の肺胞径拡大を目指すようなたばこ曝露条件の設定を検討する必要がある。

現在、たばこ曝露の諸条件の改良の検討を実施している。特にたばこ曝露によるマウスの一般症状悪化や死亡頻度を上げない程度にさらに曝露条件を強める必要があると考えている。また、病理解析の自動化、効率化も課題と考えている。肺胞壁の破壊度(DI値測定)は現在進行中ではあるが、さらに高感度な評価方法(例えば終末気道の病理的变化)を今後開発していきたい。

1回あたりの薬理試験で、解析を含めると約半年程度の時間を要することから、現在2週間程度の曝露実験を繰り返し、曝露条件の最適化を行っている。2011年10月より再度120日間のモデル試験を再開し、2012年3月までに事業化可能な動物モデルを完成させる予定である。事業化可能なモデルとしては以下のような仕様を目標としている。

1. 非喫煙群と喫煙群各10匹程度処置をした場合、肺胞径の拡大が20%程度認められる。
2. 上記の肺胞径拡大の統計学的有意差がt検定で $P=0.01$ 以下である。
3. 標準対照薬クラリスロマイシンが50mg/kg 1日1回投与1カ月で $P=0.05$ 以下の統計的有意差をもって証明できる。

これらの仕様をクリアできれば、製薬会社等が希望する動物試験サービスを提供することができると考えている。さらに、本 COPD モデルの有用性を検証するために、各種標的分子の発現について検証を試みる予定である。

### COPD を標的とするオリジナルシーズの開発進捗

当社の GPCR に対する機能性抗体取得技術を応用し、生理活性脂質受容体(NBG016)に対する特異抗体(NBG016-mAb)を世界初で樹立した。NBG016-mAb は強力な受容体機能の中和活性を有することを今回見出し、in vivo において ADCC 活性非依存的な機能阻害が期待される。標的となる NBG016 は CD4 ならびに CD8 陽性 T 細胞や樹状細胞に発現しており、近年注目されていることが知られている。NBG016-mAb は、COPD のような慢性炎症の改善が期待され、これまで抗サイトカイン療法とは全く異なる作用機序が期待できる。2010年9月に特許出願を完了し、試験管レベルでの解析がほぼ完了した。

## 今後の展望

今年度(2011年度)までにより精度の高いモデル系作製を完了することができれば、2012年度よりサービス提供を本格化することができる。現在すでに製薬企業ならびに大学関係への営業を開始している。世界的な視点でも、COPD 動物モデルの解析サービスを提供する CRO は少ないことから、よい動物モデルが完成すると極めて事業性が高いと考えられる。2012年度は、1件当たり2000万円程度で解析サービスを受託することを目指している。初年度は2件程度の成約を目指している。2年目以降は5件程度(売上約1億円)を目標としている。