

学位論文の要旨

氏名

中野了輔

学位論文題目

脳における持続的抗体濃度増強を目的とした新規技術に関する研究

本論文は、バイオ医薬品特に抗体医薬品の脳・中枢移行技術の開発を目標に、脳・中枢での薬剤濃度を高める新規技術（AccumuBrain）の構築を行ったものである。本論文は、5章からなり、以下に、各章の内容についてまとめた。

第1章では、本論文の研究背景であり、抗体医薬品の脳・中枢移行が極めて困難であることを示した。現在、世界で行われている脳・中枢移行の研究や技術開発について整理するとともに、この問題を解決するためのいくつかのアプローチについて議論した。

第2章では、脳・中枢移行性の向上をもたらす脳内抗原として、MOG（Myelin oligodendrocyte glycoprotein）に着目し、本抗原に対する新規の抗体取得について検討を行った。その結果、マウス、ラット、サル、ヒトに交差性を有しいずれの抗原に対しても同程度に結合する新規MOG抗体を取得に成功した。

第3章では、取得した抗MOG抗体の脳内貯留機能について、マウスおよびラットを用いて検討を行った。その結果、血中投与された抗MOG抗体は、血中濃度の急速な低下を伴わずに、脳内での高い抗体濃度を長期にわたって維持できることが明らかとなった。さらに、取得したMOG抗体と抗体医薬品や酵素との融合抗体を作製し、これらの薬剤フォーマットにおいても脳内濃度を高められることを明らかにした。

第4章では、見出された抗MOG抗体による脳内抗体濃度上昇と、既存技術である抗トランスフェリン受容体（TfR）抗体を使った脳移行性技術とのメカニズムの違いについて考察を行うとともに、本技術を医療に適用する際に予想される課題の解決に向け、本技術の利点と弱点を明らかにした。

第5章では、本論文を総括するとともに、今回、新たに構築された脳・中枢移行技術（AccumuBrain）の脳疾患治療へ向けた医薬品開発への展望について議論した。

Summary of Doctoral Dissertation

Title of Doctoral Dissertation:

A Study of a new technology for increasing therapeutic antibody levels in the brain over extended period

Name: Ryosuke Nakano

This thesis mainly comprises a new technology (AccumuBrain) that increase drug concentration in brain for a long period to develop brain delivery system of biotherapeutics, especially antibody therapeutics. This thesis is composed of five chapters and the contents for each chapter were summarized as following.

Chapter 1 gives the background of this study elucidating difficulties for antibody therapeutics to deliver into brain. The various researches and technologies for delivery of antibody therapeutics into brain are reviewed and several approaches are discussed to solve this issue.

Chapter 2 described the preparation for antibodies specific to Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) assigned as brain antigen which enhance delivery/accumulation of its antibodies into brain. As a result, cross-reactive antibodies toward mouse, rat, monkey and human MOG with similar affinities were successfully isolated.

In Chapter 3, the brain accumulation ability of anti-MOG antibodies was examined *in vivo* using rats and mice. It was found that intravenously administrated anti-MOG antibodies increase the concentration of the antibodies in the brain for a long period without accompanying rapid reduction of antibody concentration in blood. Furthermore, anti-MOG antibodies fused with other therapeutic antibody or enzyme were prepared and those therapeutics formats also showed the brain accumulation ability.

In Chapter 4, the differences of the mechanisms were discussed between ours and other brain delivering systems including transferrin receptor one. Additionally, the advantages and disadvantages of our system are clarified to solve the issues prospected in the clinical application of this technology

Chapter 5 give the summary of this thesis and the perspectives in the development of biomedicine toward therapy of brain diseases were discussed on the basis of this brain delivery/accumulation technology (AccumuBrain).