

## 論文審査の要旨

報告番号	理工研 第170号	氏名	中野 了輔
審査委員	主査	伊東 祐二	
	副査	笠井 聖仙	橋本 雅仁

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

## 審査要旨

提出された学位論文及び論文目録等を基に学位論文審査を実施した。本論文は、バイオ医薬品、特に抗体医薬品を使った脳疾患に対する治療法の確立を目標に、脳での薬剤濃度を高める新規技術 (AccumuBrain) の開発を行ったものである。以下の全文5章より構成されている。

第1章は、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、取得した抗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章は、本論文の総括であり、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。

以上、本論文は、抗体医薬品を含むバイオ医薬品の新たな脳移行・貯留システムとして、AccumuBrainと名付けた抗MOG抗体を使った技術を開発した。この技術は、脳血液関門のため脳への移行が制限されていた抗体等の生体高分子の長期にわたる脳貯留を可能にするうえで画期的な技術であり、脳疾患治療薬開発への大きな今後の貢献が期待できる。

よって、審査委員会は博士 (理学) の学位論文として合格と判定する。