

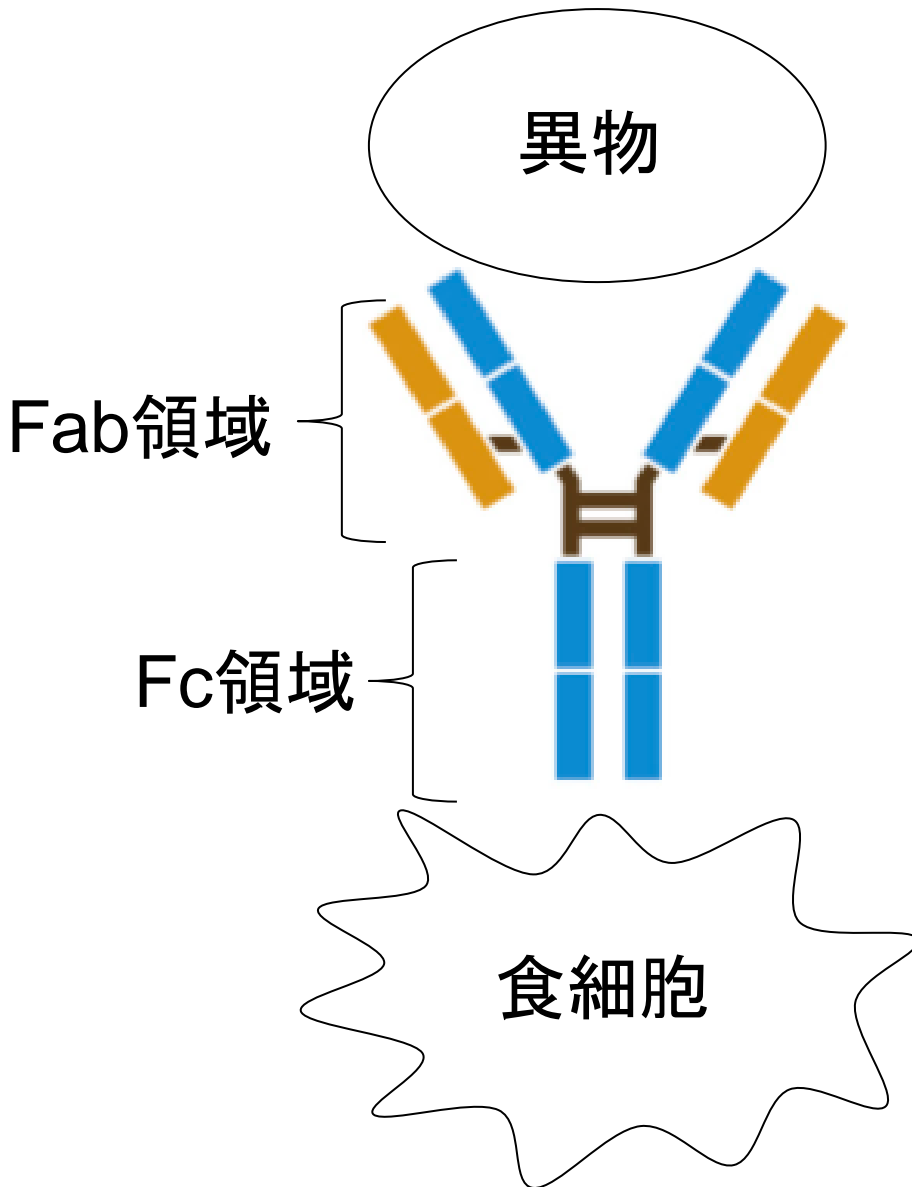
シアル酸高含有Fc製剤の開発

-川崎病急性期汎血管炎類似モデルマウスにおける評価-

福岡大学 医学部 西新病院小児科
講師 吉兼 由佳子

2021年11月18日

免疫グロブリン



体内に侵入した細菌やウイルスなどの異物を体内から排除するために産生される抗体の機能を持つ蛋白。

抗体は抗原に特異的に結合し、抗原抗体複合体を作る。

マクロファージなどの食細胞が引き付けられて、この複合体を食す。

川崎病

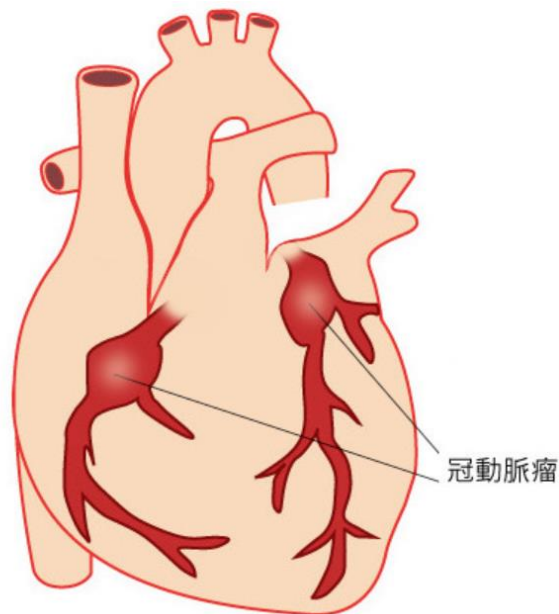


家庭の医学「よく見られる子どもの病気・症状」より

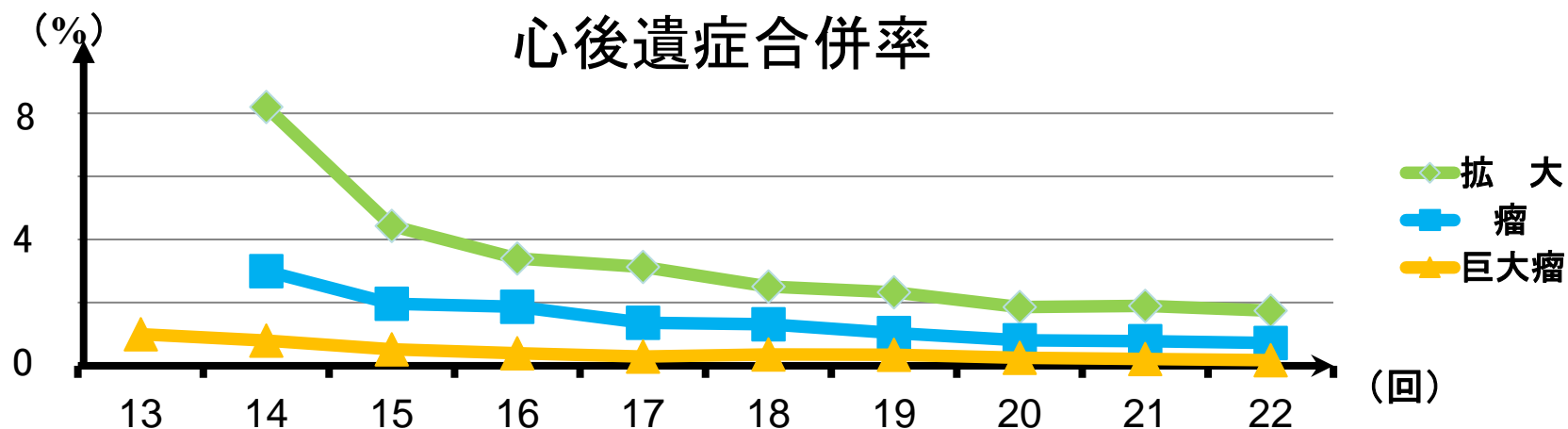
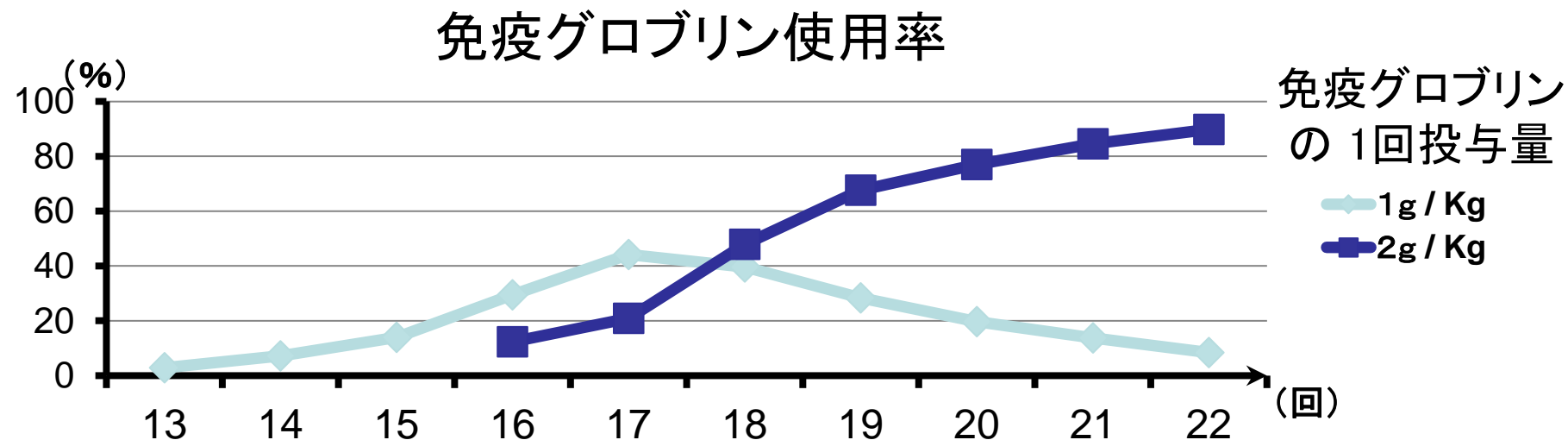
小児期に発症する原因不明の全身性血管炎。

冠血管炎が特徴。

冠動脈瘤を合併し、後遺症となって心筋梗塞の原因になる。



川崎病に対する免疫グロブリン療法

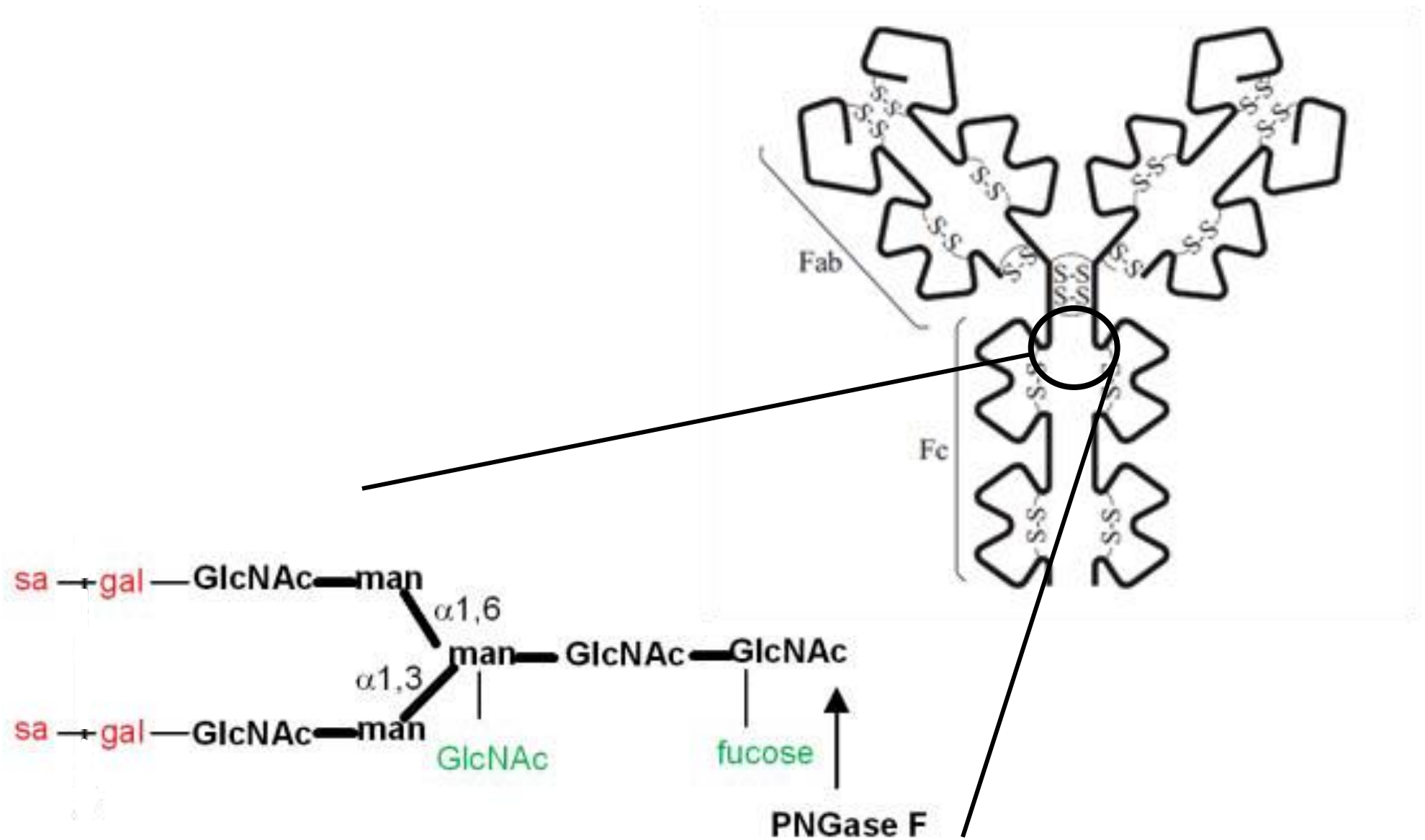


免疫グロブリン療法の機序

- ① 単球、マクロファージでのサイトカイン産生を抑制し、補体C3を介する組織障害を抑制する。
- ② Fc部分を介して血小板凝集能を低下させる。

などが言われているが明らかではなかった。

シアル酸



A novel role for the IgG Fc glycan: the anti-inflammatory activity of sialylated IgG Fcs.

J Clin Immunol. 2010; 30 Suppl 1:S9-14 (ISSN: 1573-2592)

Anthony RM; Ravetch JV

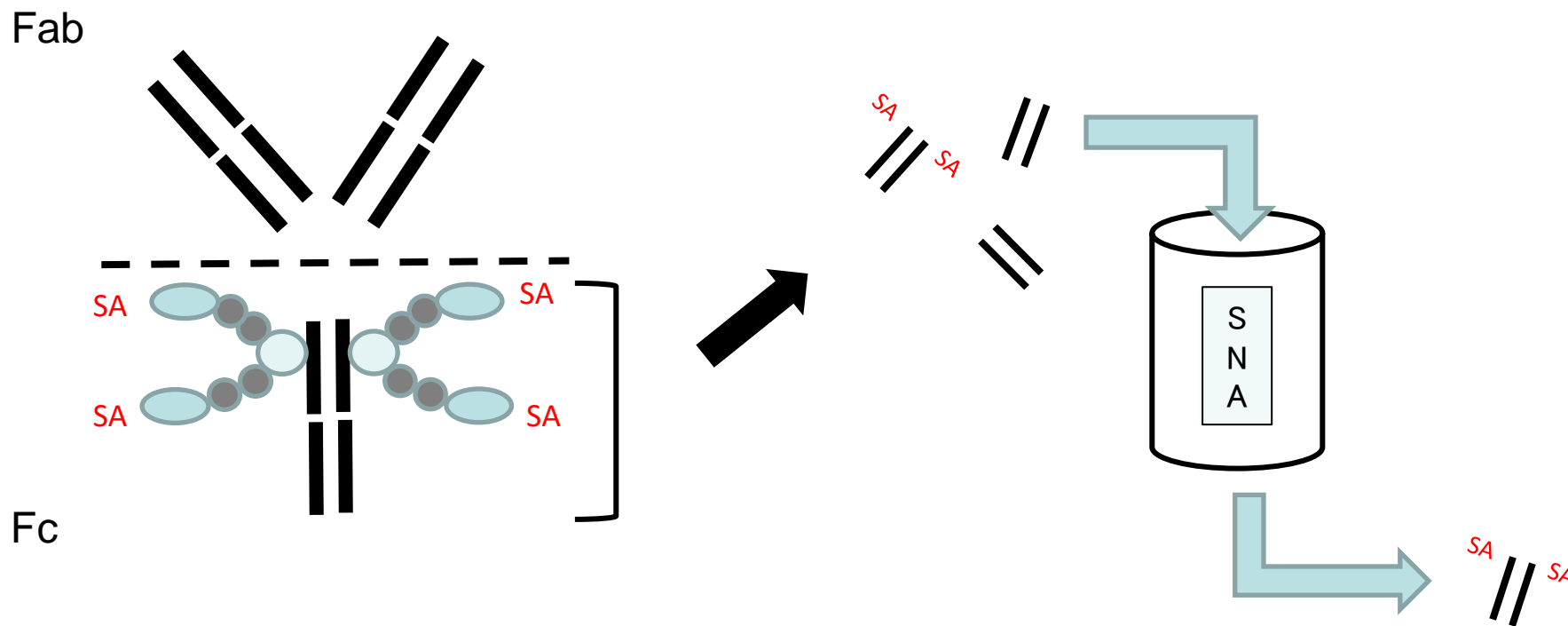
IgG antibodies have long been recognized as proinflammatory mediators of the humoral immune response. Antibodies bind and neutralize antigens to promote antibody-dependent cytotoxicity, opsonization of antigens, and the initiation of phagocytosis. Whereas the antigen specificity of antibodies is determined by the antigen-binding Fab portion, the effector functions initiated by antibodies are triggered by the Fc (crystallizable) domain. These effector functions are heavily dependent on the single N-linked, biantennary glycan of the heavy chain, which resides just below the hinge region. This glycan is believed to maintain the two heavy chains of the Fc in an open conformation required for interactions with activating Fcγ receptors (FcγRs). However, the presence of specific sugar moieties on the glycan has profound implications on Fc effector functions. The addition of terminal sialic acid to the glycan reduces FcγR binding and converts IgG antibodies to anti-inflammatory mediators through the acquisition of novel binding activities. Studies from our laboratory demonstrated that these sialylated IgG Fcs are important for the in vivo activity of intravenous immunoglobulin. Instead of binding with FcγRs, sialylated Fcs initiate an anti-inflammatory cascade through the lectin receptor SIGN-R1 or DC-SIGN. This leads to upregulated surface expression of the inhibitory FcR, FcγRIIb, on inflammatory cells, thereby attenuating autoantibody-initiated inflammation.

- Fc領域のシアル酸が静脈内免疫グロブリンのinvivo活性に重要である。
- Fcにシアル酸を添加した「シアル化Fc」は自己免疫性炎症性疾患に対して炎症を軽減した。

新技術「シアル酸高含有Fc製剤」

① パパイン処理でFab領域を切り離す

② SNA-レクチンアフィニティカラムでシアル酸含有のFcのみを吸着溶出



川崎病血管炎モデルマウス

マウスDBA/2雄

4週齢



8週齢



カンジダ*



シアル酸Fc
2g/kg



生食



4週目



組織解析

*カンジダアルビカンス標準株
由来アルカリ抽出物 4 mg

定量的組織解析

Grade 1; 浸潤細胞数 < 20個/HPF*

Grade 2; < 100個/HPF*

Grade 3; > 100個

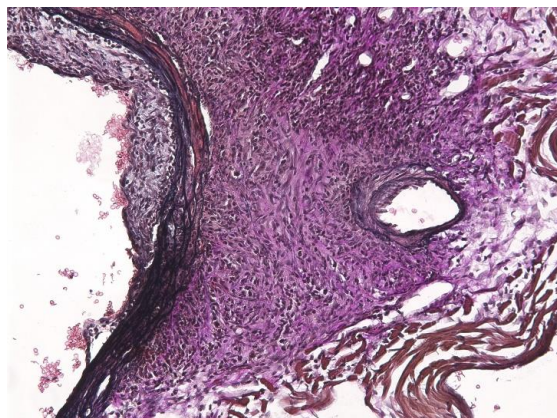
Grade 4; 内弾性板破壊

Grade 5; 新生内膜浸潤

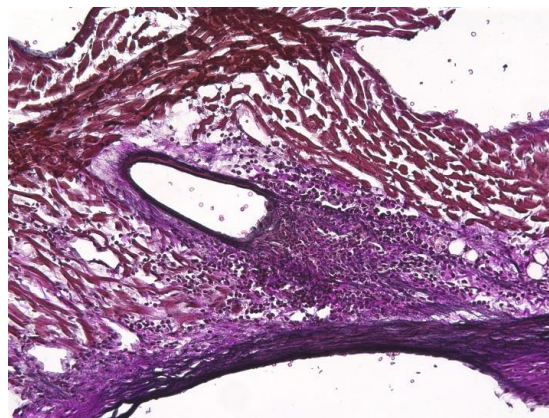
*400倍 (High Power Field)

実験：免疫グロブリンの炎症抑制効果

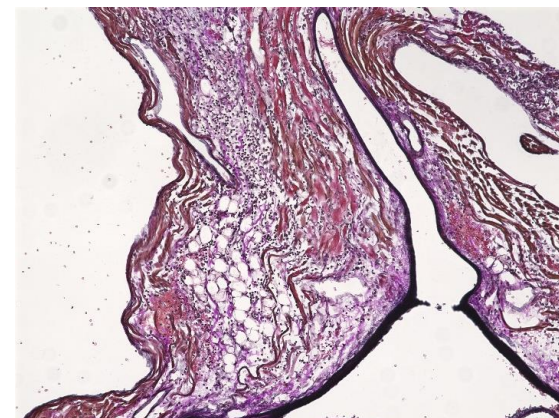
コントロール
n=5



Grade 5

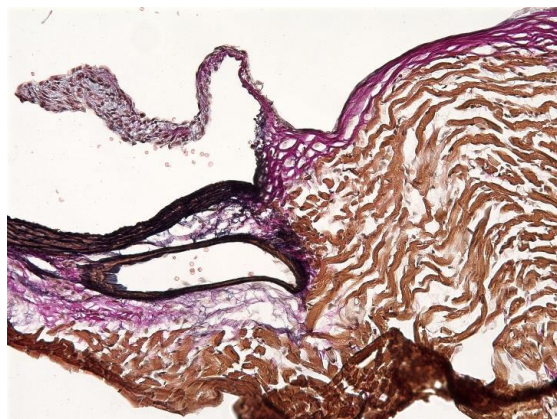


Grade 4

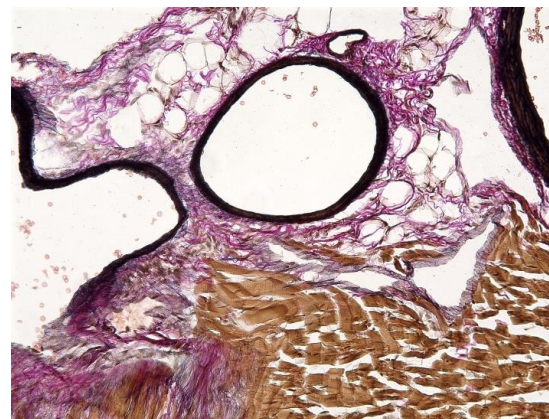


Grade 3

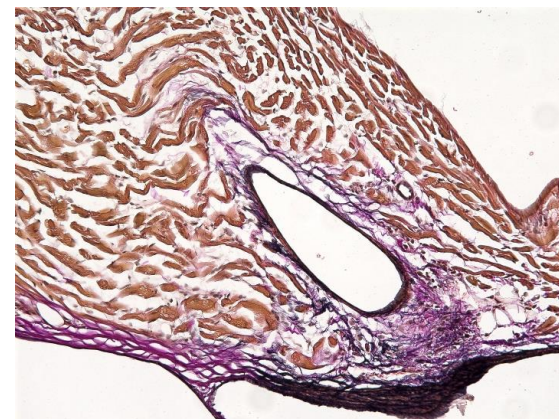
免疫グロブリン
(IgG)
n=5



Grade 1



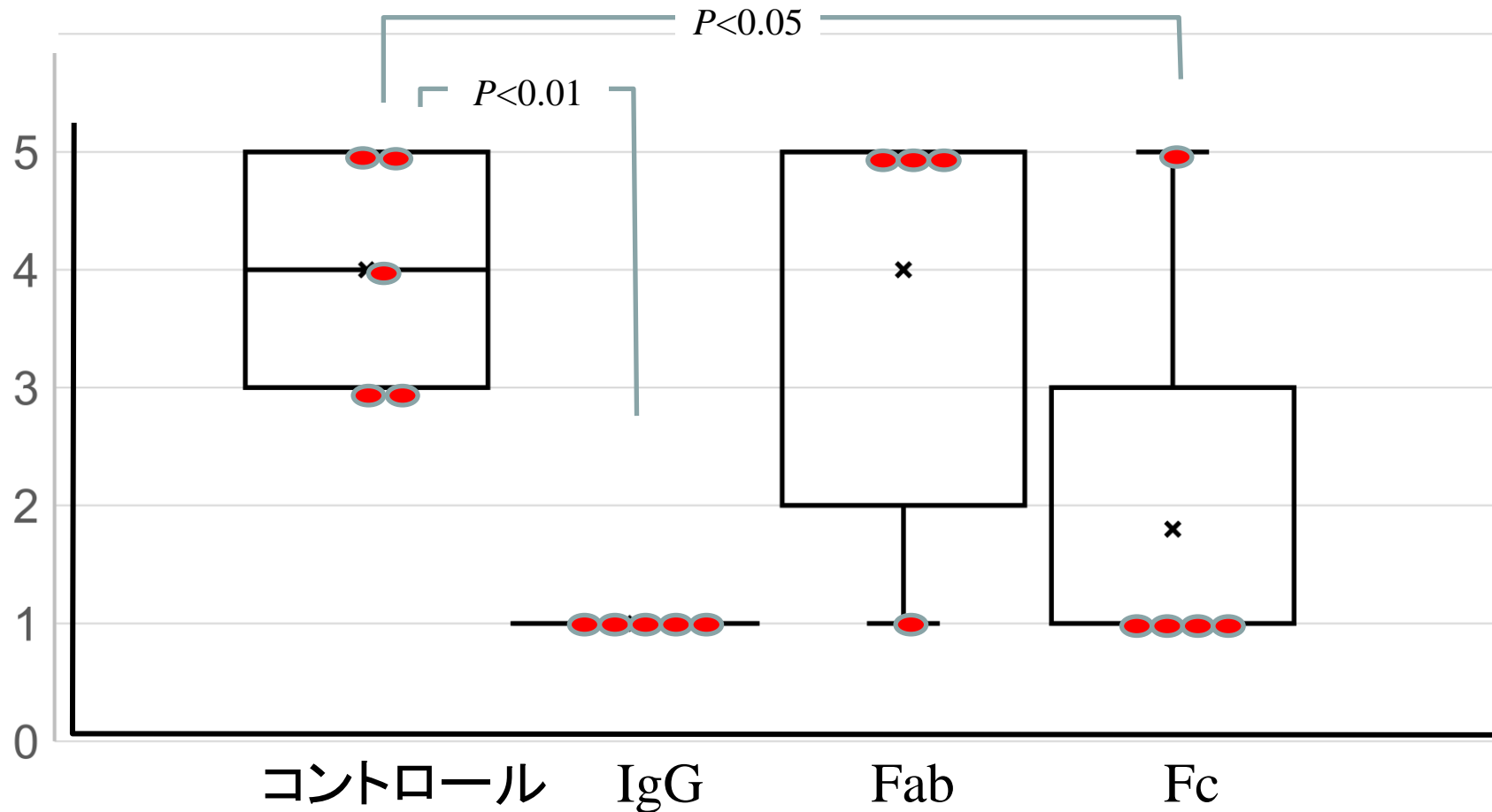
Grade 1



Grade 1

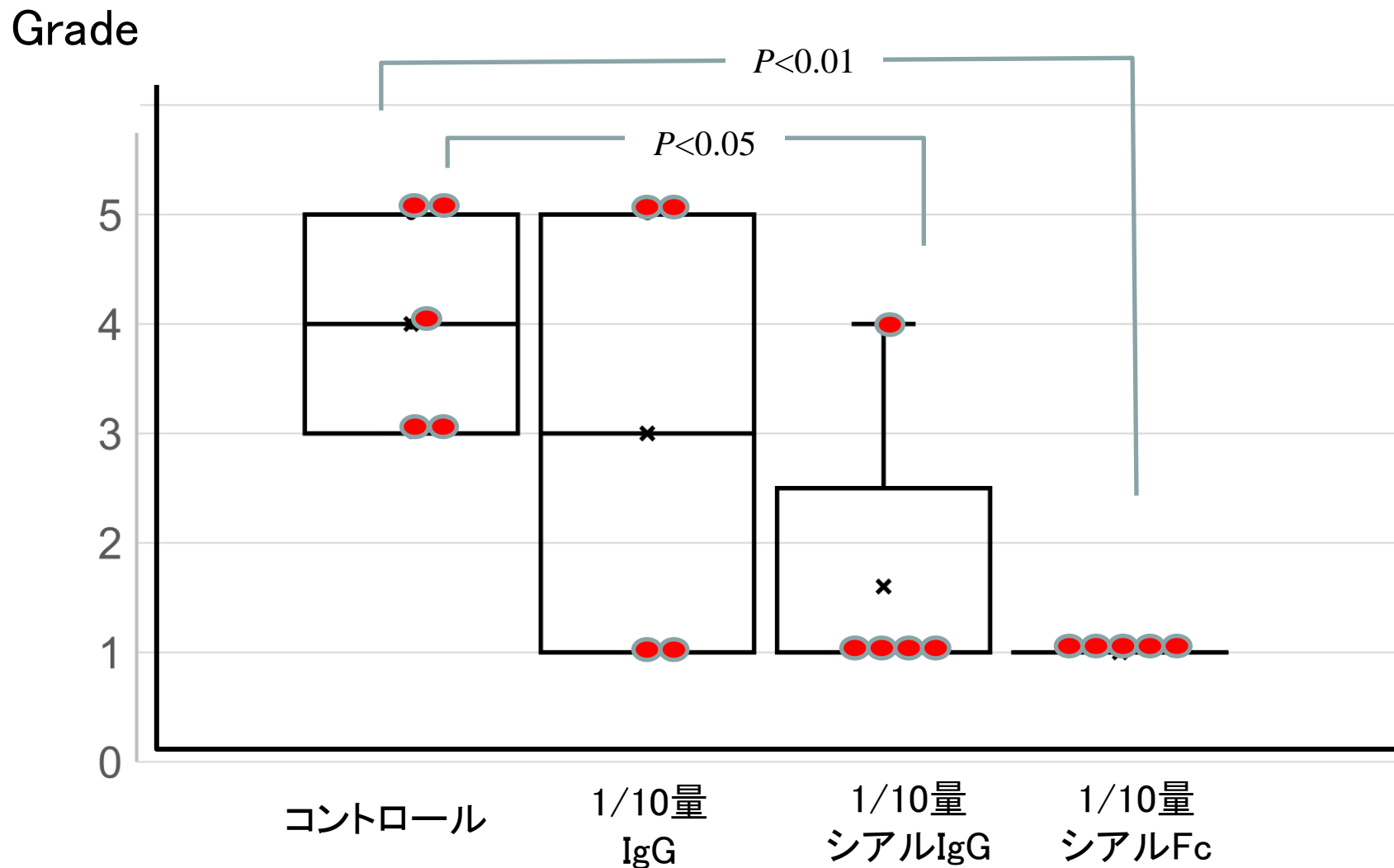
IgG, Fab, Fc 投与の比較

Grade



無治療では5匹中5匹でGrade 3以上の冠動脈炎あり。
IgGは効果あり。Fabは効果不十分。Fcは効果あり。

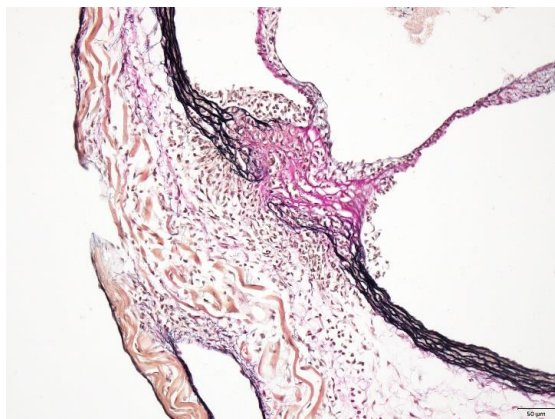
シアル酸高含有製剤の効果



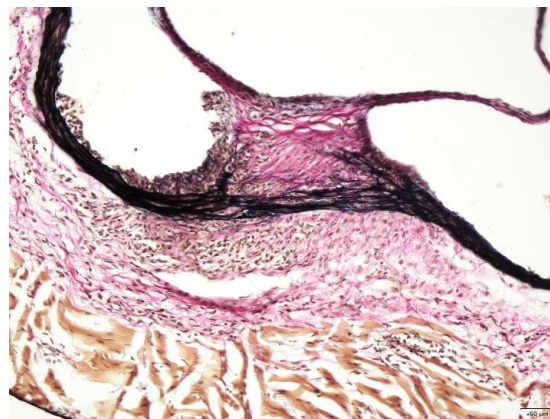
1/10量IgGでは効果不十分。

1/10量シアル酸リッチIgG及びFcは効果あり。

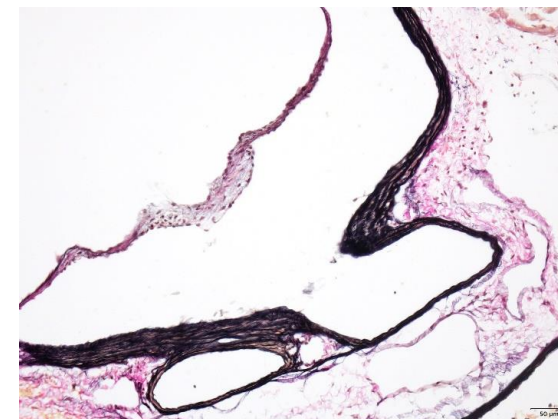
1/10量
IgG
n=5



Grade 5

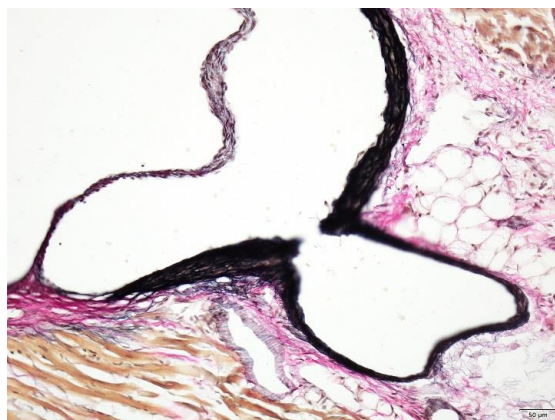


Grade 5

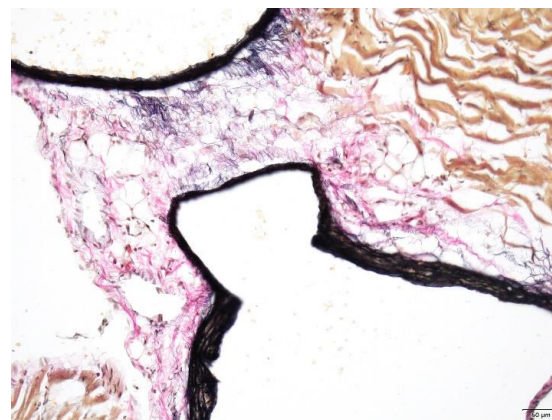


Grade 1

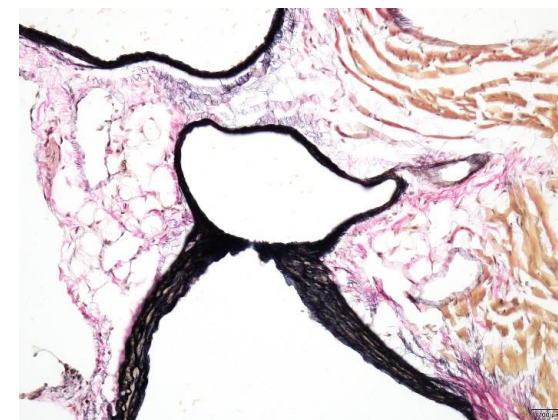
1/10量
シアル酸
高含有Fc
n=5



Grade 1



Grade 1



Grade 1

従来技術とその問題点

現在、治療に使用される免疫グロブリン製剤は、

Fab領域・Fc領域両者を含む、またシアル酸含量が少ない抗体を含む等の問題があり、一定の効果を得るためには総投与量が多くなるので非効率である。

競合技術とその問題点

米国で免疫性血小板減少症に対して治験中の
M254 Hyper-sialylated IgG (Momenta
Pharmaceuticals, Inc.) は、

- Fab領域・Fc領域両者を含む。
- シアル酸を付加する工程が必要である。

等の問題があり、非効率的で工程も複雑である。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、活性を有しない部分を投与するという非効率性を改善し、複雑なシアル酸化の工程を省略できる可能性を示すに至った。
- 本技術はFc領域のみを含むため効率的な治療が可能となる。
- 本技術のFc領域を切り離した後にカラムにて吸着する工程は簡便である。

想定される用途

- 本技術の特徴を生かすためには、特に免疫グロブリン大量療法が必要な以下の疾患に適用することのメリットが大きいと考えられる。

川崎病

免疫性血小板減少症

ギラン・バレー症候群

実用化に向けた課題

- 現在、シアル酸化Fcをカラムに吸着、離脱させる効率的な工程を検討中である。

企業への期待

- ・ カラムの充填材の粒子径の検討など、効率的な吸着・離脱の工程の検討に関する共同研究を希望。
- ・ 医薬品、特にタンパク質の精製技術を有する製薬企業との共同研究を希望。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 医薬組成物
- 出願番号 : 特願2021-083812
- 出願人 : 学校法人福岡大学
- 発明者 : 吉兼由佳子、古賀允久、
原岡誠司

お問い合わせ先

福岡大学 産学官連携センター

TEL 092-871-6631

FAX 092-866-2308

e-mail sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp