



ガンなど難治性疾患に適応する医薬開発

～プロテインエンジニアリングによる抗体フラグメントの高機能化と次世代抗体医薬への応用～

研究シーズ概要

近年、抗体医薬品が盛んに開発され、ガンなどの難治性疾患へ適応されています。抗体IgGはヒト型の糖鎖付加が必要のため、哺乳類のCHO細胞で生産されていますが発現系の構築は難易度が高く、生産コストもかかるという欠点があります。これらを補う分子として、抗体フラグメント(Fab)が挙げられます。このFabは、糖鎖がないことから酵母や大腸菌など微生物での生産が可能です。また、IgGと同等の結合力を維持しながらも分子量が小さいことから、組織浸透性が高いという利点もあります。近年、天然に存在するタンパク質のアミノ酸を変異させ、活性や安定性を向上させるという技術が進んでいます(プロテインエンジニアリング)。我々は、いくつかの抗体医薬品のFabをターゲットとし、プロテインエンジニアリングの手法によってFabの機能を高めた改変体を作製し、次世代の抗体医薬へ応用することを目指しています。

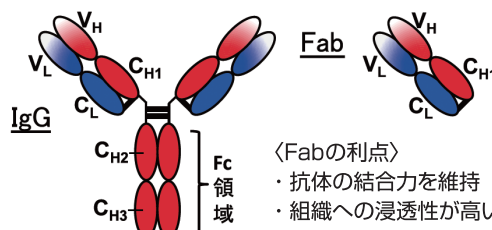


図. IgGとFabの構造

- 〈Fabの利点〉
- ・抗体の結合力を維持
 - ・組織への浸透性が高い
 - ・糖鎖付加の必要なく微生物での生産が可能

利点・特長・成果

■酵母での抗体医薬品Fabの大量発現の構築

現在、抗体医薬品のリツキシマブとアダリムマブのFabについて、酵母による大量発現系の構築に成功しています。今後、ほかの抗体医薬品にも取り組んでいきます。

■アミノ酸変異導入による熱安定性の増加及び凝集性の抑制

現在、Fabの分子間SS結合導入変異によって安定性の向上に成功しています。熱安定性を上げる変異を重ねることで、常温で長期保存が可能なFabの創製を目指しています。また、抗体医薬品は高濃度で調製されることによる凝集が問題となっているため、凝集を抑制できる変異導入にも取り組んでいます。

■特異的なPEG修飾あるいは薬物融合部位の導入

FabにPEGを修飾させれば血中半減期を上昇させられるうえ、さらに抗がん剤を融合させれば部位特異的なデリバリーが可能となります。ただし修飾部位が問題で、既存の方法では熱安定性の低下等が懸念されるため、アミノ酸変異によるFabの物性を維持した修飾部位の導入方法の開発に取り組んでいます。

キーワード 抗体、Fab、プロテインエンジニアリング、安定化、酵母培養

本技術に関し、対応可能な連携形態(サービス)

知財活用	否	技術相談	可	共同研究	可
施設機器の利用	否	研究者の派遣	否	技術シーズ 水平展開	可

開発段階

5	第5段階 製品・サービス化(試売/量販)段階	2	第2段階 試作(ラボ実験レベル)段階
4	第4段階 ユーザー試用段階	1	第1段階 基礎研究・構想・設計段階
3	第3段階 試作(実証レベル)段階		

SDGsの目標

3 すべての人に健康と福祉を

