



薬学部 薬学科 准教授

大栗 誉敏 OHKURI Takatoshi

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～

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

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なため、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。

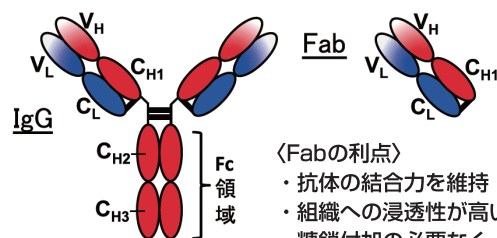


図. IgGとFabの構造

〈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と、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。

ホームページ <http://www.ph.sojo-u.ac.jp/~ohkuri/index.html>

E-mail
ohkuri@ph.sojo-u.ac.jp