

■キーワード

低分子抗体 抗体ライブラリ 抗体医薬 スクリーニング

医薬・診断薬開発のための新規抗体ライブラリ基板の開発 抗体ライブラリを基板上に作製できます。

■研究の概要

■背景

無限ともいえる外来異物に対応できる多様性と抗原に対する高い特異的親和性を併せ持つ「抗体」は、がん、アレルギー、感染症など幅広い疾患領域における分子標的薬および診断薬として大きな可能性を秘めています。特に、抗体医薬は標的抗原に対して特異的かつ高親和的に作用し、自己の免疫系を発動させて疾患部位を特異的に排除できるため、副作用が少なく高い治療効果が期待されています。

■目的

本研究では、抗体医薬開発のボトルネックである「ヒト抗体探索プロセス」の超高速化を目的とし、所望の抗体医薬候補を迅速かつ網羅的に獲得可能な革新的スクリーニングシステムを開発しています。すなわち、右図に示す、In Vitro Domain Shuffling技術を用いれば、ポリスチレン(PS)基板上に置いて、H鎖およびL鎖の組合せからなる多様な抗体レパートリー全てを極めて効率的かつ短時間にPS基板上に創出することが可能となります。

■内容

これまでの研究で、ポリスチレン親和性ペプチド(PS-tag)を利用した抗体固定化技術ならびに固相リフォールディング技術を開発してきました。本研究では、抗体(Fab)のH鎖、L鎖をPS-tagと連結させたFab H-PSおよびFab L-PSを用い、親水性PS基盤上において抗原結合活性を効率的に回復させる技術(In Vitro Domain Shuffling技術)を開発しています。すなわち、本技術を利用すれば、固定化するFab H-PSならびにFab L-PSの種類を変えるだけで、PS基板上に様々な抗原特異性・親和性の異なる抗体の抗原結合ドメインを提示することができます。

例えば、それぞれ100種類のFab H-PSならびにFab L-PSを用意すれば、10,000種類の抗体を作製可能です。したがって、本抗体ライブラリ基板を用いてイムノアッセイを行えば、極めて短時間かつ効率的に医薬や診断薬候補となりうるモノクローナル抗体を単離することができます。

■研究・技術のプロセス/研究事例

■応用

本研究では、独自に開発した抗体生産技術、抗体固定化技術、本ライブラリ作製技術を全て統合し、ヒトの全抗体レパートリーをチップ基板上に集積化した「抗体バンクチップ」を開発することを目標としています。抗体バンクチップを用いれば、あらゆる標的抗原に対して特異的に結合するヒト抗体を迅速かつ網羅的に獲得できます。特に本研究で得られる抗体医薬候補は、これまでのキメラ抗体やヒト化抗体とは異なり、完全ヒト抗体であるため医薬品としての安全性が確保されています。

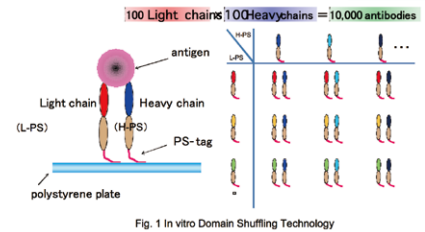
■研究・技術のポテンシャル

■将来展望

将来的には、がん、アレルギー疾患、糖尿病等、個人差が大きな重篤疾病に対して、本技術を用いることで、それぞれの患者の体質に合わせた治療効果の高い抗体医薬を提供可能となり、我が国のテーラーメイド医療社会を支える極めて重要な要素技術となります。

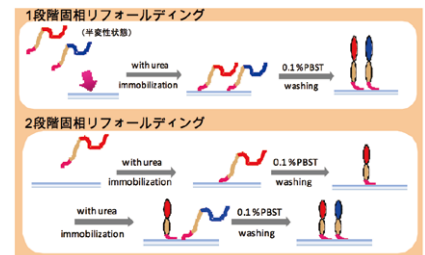
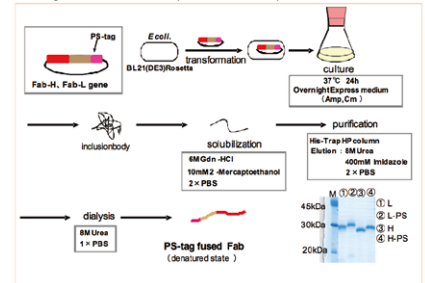
■セールスポイント

本技術を用いれば、PS基板上に大規模な抗体ライブラリを簡便に作製できます。これを用いてスクリーニングを行えば、抗体医薬や診断薬を極めて簡便に獲得できます。



■Methods

PS-tag-fused Fab の調製 (anti-RNase Fab)



■Result

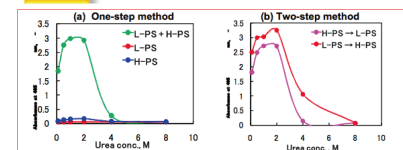


Fig.2 一段階および二段階固相リフォールディングによる抗原結合活性の回復

