

研究課題 (テーマ)		抗体医薬を代替可能な蛋白質の探索とターゲット結合活性の進化工学的創出	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	生物工学科	講師	牧野 祥嗣
研究結果の概要			
<p>蛋白質性の医薬品である抗体医薬は、がん等の治療に大変有効な反面、薬価が非常に高い。そこで、安価に生産でき、かつ抗体医薬と同等の薬効を発揮することのできる、新しい蛋白質性医薬品候補の開発に着手した。具体的には、「抗体でない」蛋白質（ヒト由来レチノイン酸結合蛋白質（HCRABP））を改変し、がん治療のターゲットとして知られるヒト由来の血管内皮細胞増殖因子（VEGF）への親和性付与を試みる。動物細胞を用いた抗体医薬の高コストでの生産に対し、HCRABPは大腸菌を用いて生産できるので、より安価での提供が期待できる。</p> <p>HCRABPの立体構造は明らかであるので、その表面の特定のアミノ酸残基を選び出し、この部位のみをランダムなアミノ酸と置換するような遺伝子を合成した。合成遺伝子をファージミドにクローニングし、ファージディスプレイライブラリを構築した。この操作により、大腸菌に感染するウイルス（バクテリオファージ）の表面に、融合タンパク質としてHCRABPの変異体が提示される。また提示される融合タンパク質の遺伝子は、それぞれのファージ本体中に格納される。このライブラリをVEGFに作用させ、VEGFに結合していないファージを洗浄し、結合ファージのみを溶出させる。この操作（アフィニティーパニング）を繰り返して、ライブラリから親和性を持つ集団の濃縮を試みた。</p> <p>その結果、パニング後のサンプルの1つに、VEGFとの親和性を反映すると考えられるELISAシグナルの増加が見られた。すなわち、VEGFとの親和性を持つ変異体のクローンの集団が得られたものと考えられた。</p>			
今後の展開			
<p>ここで選択された集団から、個々の変異体をクローン化し、それぞれについてVEGFへの親和性と特異性を解析する。優秀なクローンであることが確認されれば、医薬品としての利用可能性を検討する。また、満足でないクローンであっても、変異部位の配列を解析し、効果的であると予想されるアミノ酸残基を同定しこれを更に置換して、親和性の改良をはかる。</p>			