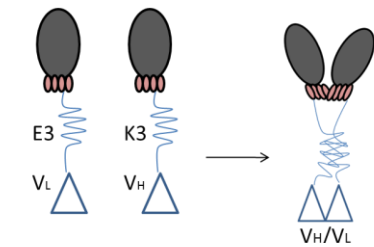


研究課題 (テーマ)		がん関連因子 VEGF 親和性抗体医薬の創出を目指した 安定なヒト型一本鎖抗体の探索と改良	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	工学部生物工学科	講師	牧野祥嗣
研究結果の概要			
<p>抗体医薬は、がんやリウマチにおいて顕著な効果を示すことから注目され、現在広く用いられている。富山県においても抗体医薬の利用は広く進んでいる。一方で、抗体医薬は薬価が高く、今後はこれを安価とし患者の負担を軽減することが課題となっている。</p> <p>そこで本研究では、将来的に抗体医薬を代替するような蛋白質性医薬品の開発を見据えて、その基礎的技術、具体的には、一本鎖抗体等の低分子化抗体を効率的に開発するための系の開発を試みた。</p> <p>抗体は、複数のドメイン構造からなる巨大蛋白質である。抗体医薬が高価なのは、主に抗体を生産するために動物細胞を利用した高度な技術が必要であるためである。これを微生物等で生産できれば、より安価な提供が可能になる。微生物に適した抗体生産として、抗体が抗原を認識するドメイン (VH, VL) のみを取り出した低分子化抗体が考えられている。低分子化抗体の一種である一本鎖抗体は、VH と VL をペプチドリンカーで連結し一本鎖化したもので、微生物生産に比較的適している。</p> <p>本研究では、当初一本鎖抗体の取得とその改良を計画したが、ターゲットとするがん関連因子 VEGF (血管内皮細胞増殖因子) へ高親和な VH、VL が取得できなかつたため、VH、VL の効率的な取得系の整備に計画を変更し、検討を行った。</p> <p>検討した系は、我々がこれまで開発してきた Dual Phase Display System (DPDS) である (図 1)。他の一本鎖抗体の選択系とは異なり、VH、VL ドメイン独立のライブラリを作って、これを提示させたバクテリオファージを試験管内で混合することで、VH、VL のヘテロ複合体を作成するシステムである。検討の結果、このシステムによるコントロール抗体の特異的選択能が十分でないことがわかった。そこで、E3、K3 で示されるコイルドコイル構造を解したヘテロ結合を、ジスルフィド結合で補強するような系を検討した。その結果、特定のアミノ酸置換部位へのシステイン残基の導入が、選択を容易にする可能性が示された。</p>			
<p style="text-align: center;">VHとVLをそれぞれ単独で発現させ、をコイルドコイルドメインで結合したファージとして抗体を検出</p> 			
図 1 .Dual Phase Display System			
今後の展開			
<p>今後は、上記の改良型 Dual Phase Display System をもとに、ヒト抗体遺伝子の大規模ライブラリを構築し、VEGF へ高親和な VH、VL 遺伝子を取得する。続いて、当初予定の CDR 部位への変異導入によって、選択した遺伝子産物より親和性を増強し、医薬シーズとして確立する。</p>			