

研究課題 (テーマ)	HER2 結合活性を備えた次世代型バイオ医薬シーズの開発		
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>本研究では、乳がん治療を目的とした次世代型バイオ医薬シーズの開発を目指した。</p> <p>HER2 は、細胞表面の受容体型チロシンキナーゼであり、細胞の増殖、分化などに関与する。この遺伝子に変異して細胞上の HER2 蛋白質が過剰に発現すると、細胞増殖の制御ができなくなり、細胞はがん化する。乳がんにおいては、その 20~25%がこのような HER2 陽性細胞であるが、これまではこのタイプの悪性腫瘍の予後は不良であった。</p> <p>しかし近年、HER2 に対する抗体医薬が登場し、この状況は一変した。例えば、抗体医薬ハーセプチンと抗がん剤の併用により、がん細胞が消失してしまうケースが認められている。ハーセプチンは、HER2 に特異的に結合し、抗体依存性細胞障害 (ADCC) 活性によりがん細胞の障害を誘導する。また、別の抗体医薬であるパージェタは、HER2 に結合してその二量体形成を阻害することで細胞増殖シグナルを遮断し、細胞分裂を抑える。パージェタでも、HER2 や抗がん剤との併用による高い効果が認められている。</p> <p>これらの抗体医薬によって、HER2 陽性乳がんの予後は改善された。しかし、抗体医薬は非常に高価であり、患者の経済的負担は非常に大きい。そこで我々は、抗体医薬と同等の活性を持つがより安価に生産できる、抗体代替バイオ医薬シーズの開発に着手した。抗体医薬の作用は、HER2 との特異的結合に基づいている。この活性を、ヒト由来であり、分子量が比較的小さく、微生物を利用して安価に生産できるが、抗体ではない蛋白質を改変して創出する。開発された蛋白質は、低薬価でありながら抗体医薬と同様の薬効を発揮することが期待される。</p> <p>改変しようとする蛋白質として、ヒト由来で分子量 1 万弱の比較的小さな蛋白質である SUMO (small ubiquitin-related(like) modifier) 2 蛋白質を利用した。SUMO2 の表面上で、互いに近接した 5 つのアミノ酸残基を選び、これらをランダムなアミノ酸に置換した。この変異体を大腸菌のウイルスであるバクテリオファージ上に提示させた、ファージディスプレイライブラリを構築した。ライブラリ中の変異体は、<math>4\sim 6\times 10^7</math> 種類の多様性を持っていた。このライブラリを、担体に固定化した HER2 蛋白質に暴露し、結合したものだけを選び出す、という操作を 6 回繰り返した。すると、何も固定化していない担体と比較して、HER2 固定化担体からのファージ回収率が最大 400 倍となり、HER2 親和性活性を持つクローンの濃縮が示唆された。</p>			
今後の展開			
<p>6 回選択後の変異体のプールから単離したクローンを、大腸菌で組換え生産して精製し、HER2 との親和性の有無を分子間相互作用解析装置で解析する。濃縮されたクローンの遺伝子配列にはフレームシフトが多く見られた。それらは可溶性に問題があることが予想されるので、可溶性発現を促す発現系を利用する。また、本手順による選択が有効であることが示唆されたので、今後はさらに他の蛋白質骨格を利用したライブラリの作成と親和性選択も進めていく。</p>			

【留意事項】

- 1 内容は研究途上にあるものや特許に関わるものなどを除き、「公表してよい部分」のみ記載してください。
- 2 できるだけ、専門外の一般者でも理解できるよう、わかりやすく平易な文章で記載してください。
- 3 できるだけA4（ワード様式）1枚で収まるように記載してください。
- 4 様式は、電子データで提出してください。