

研究課題 (テーマ)		バイオ医薬品生産の低コスト化を目的とした教育研究基盤の確立	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	医薬品工学科	教授	磯貝 泰弘
	医薬品工学科	講師	牧野祥嗣
	医薬品工学科	講師	奥直也
研究結果の概要			
<p>薬効成分を効率良く患部の標的細胞に到達させることは、既存の薬剤の効能を飛躍的に高めるだけでなく、薬剤の副作用を低減し、これまでに有効な治療法が見出されていない疾患に対する新規の治療法を創出する可能性がある。例えば、腫瘍細胞を選択的に標的にするためには、腫瘍細胞の細胞表面に特異的に発現する抗原蛋白質（腫瘍マーカー）を認識する抗体蛋白質を利用するのが有効である。</p> <p>抗体を医薬品として利用する場合、最大の問題は、その合成と流通・品質管理に莫大なコストがかかることである。天然の抗体は、分子量が大きく構造が複雑で糖鎖が結合しているため、成長ホルモンなど第一世代のバイオ医薬品の合成に利用されている大腸菌や酵母などの微生物を利用出来ず、哺乳類の培養細胞を利用して生産されている。また、一般的に蛋白質の立体構造は成分アミノ酸残基間の弱い相互作用により形成されており、温度変化や夾雑成分により容易に変性して失活する。そこで、蛋白質工学の手法を用いて分子量が小さく、微生物を利用して合成が可能な抗体蛋白質の開発が進められている。本研究ではL鎖二本とH鎖二本の四量体からなる天然ヒト抗体（分子量15万）から、腫瘍マーカー抗原の認識部位のみを取り出してつなげた分子量3万程度の一本鎖抗体（scFv）のC末に、哺乳類細胞に対して毒性をもつことが知られているカエル由来抗菌ペプチド Temporin-L（TL）を結合した人工蛋白質（scFv-TL）をデザインした。人工遺伝子を利用して scFv-TL の発現系を作成し、大腸菌を利用して蛋白質の合成を試みた。scFv-TL を単独で発現させた場合、予想通り組換え蛋白質はすべて封入体として不溶性画分に回収された。一方、赤色マーカー兼可溶性タグとして、大腸菌内で可溶性画分に高発現するゾウアザラシ由来のミオグロビン（esMb）を、scFv-TL のN末に結合した発現系を作成して合成を試みたところ、僅かながら可溶性画分に組換え蛋白質を確認出来た。</p>			
今後の展開			
<p>本研究により、微生物を利用したADC医薬品生産の可能性が示された。今後は、本成果を出発点として、様々な可溶性タグと低分子抗体、抗菌ペプチドを組み合わせた大腸菌発現系の作成と蛋白質の合成を行い、低コストで大量生産可能な抗体-薬物複合体(Antibody-Drug Conjugate, ADC) 医薬品の開発とそのための人材育成を行う。</p>			