

教授・森岡 弘志

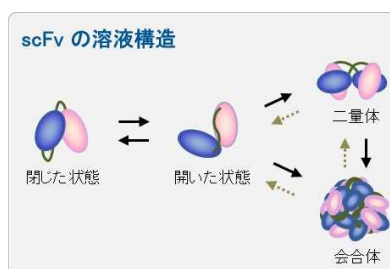
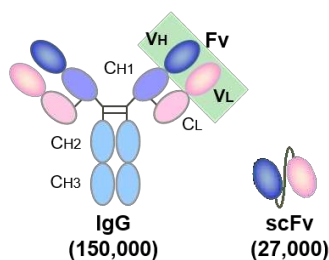
大学院生命科学研究部 薬学系 生命分析化学

▶ 研究内容

【研究背景】

既存の抗体医薬品の問題点

- 哺乳細胞を用いて生産するため、生産コストが高い
- 複雑な糖鎖構造を有し、品質管理に多大なコストを要する
- 標的が細胞外に限定され、標的が枯渇しつつある
- 組織浸潤性が低い



一本鎖抗体 (scFv) の特徴

メリット

- 大腸菌を使用して低コストで生産が可能である
- 細工が容易である
- 低分子であり、組織浸潤性が高い
- 血中半減期が短く、血中濃度のコントロールが容易である

デメリット

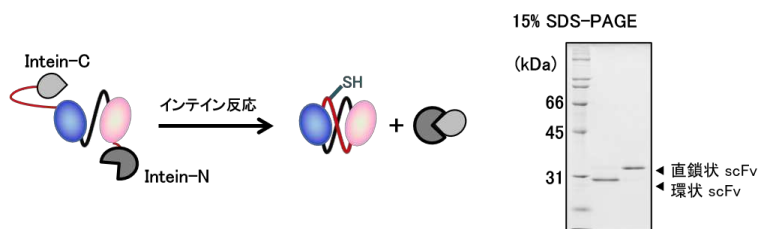
- エフェクター機能を持たない
- 血中半減期が短いVH-VL間の相互作用を介した凝集性を有する

【研究目的】

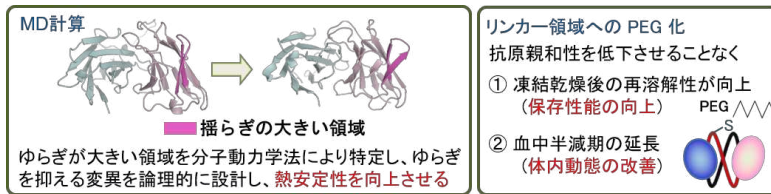
scFvの開閉状態ダイナミクスを抑制することで、凝集性を改善するための汎用的手法の開発

【研究概要】

インテイン反応を利用した大腸菌体内における環状 scFv の調製



- 自発的に反応が進行するため、特別な試薬や手間が不要
- 大腸菌体内で合成と環状化を同時に行うことで、タンパク質調製の工程を大幅に短縮できる
- 一本鎖抗体 (scFv) を環状化することで閉じた状態を維持
(会合体の形成 (凝集性) の抑制、保存安定性の向上、凍結乾燥に伴う活性低下を著しく抑制)
- 環状化技術は汎用性が高く、一般に一本鎖抗体に適用可能
- 環状化したscFvは抗原親和性および熱安定性を損なわない
- リンカー内に遊離チオールを持ち、部位特異的的化学修飾が可能



▶ アピールポイント

- ・ scFvの凝集性の高さが実用化へのハードルとなっていたが、環状化技術により、scFv特有の凝集性の克服、保存安定性の向上の目処が立った
- ・ 大腸菌株の改良により、効率的に環状 scFv を生産する手法についても独自に開発
- ・ 分子動力学(MD)を利用し、抗体の熱安定性を改善する論理設計法を構築
- ・ PEG 化により、体内動態と保存性能を改善する技術を開発

環状 scFv の用途として、検査薬、治療薬、センサー、分析キットなどの抗体を使用するあらゆる分野への利用が想定される。また、scFv は IgG と比較して小型分子なので、高い組織浸潤性や血中濃度のコントロールが容易であるなどの特性を持つ。したがって、冷蔵保存を必要としない検査薬への応用や環状 scFv を構成部品として利用した二重特異性抗体や抗体薬物複合体(ADC)、診断薬等への応用が期待される。

▶ 提供できる技術

- ・ 環状scFvの調製技術
- ・ 環状scFvの加工技術(部位特異的 化学修飾法)
- ・ 環状scFvの物性評価技術(DLS, ITC, SPR, DSF等)
- ・ 環状scFvのマウス体内動態(秘密保持契約締結後に限定)
- ・ 環状scFvの血中半減期の制御技術(秘密保持契約後に限定)

▶ 特許

- ・ 環状一本鎖抗体(Cyclic Single-Chain Antibody) (PCT/J2019/026983, 17/258529(米国), 19833025.0(欧州))
- ・ PEG化環状一本鎖抗体(特願2020-189847)
- ・ 二量体を形成する環状一本鎖抗体(特願2021-086076)

▶ キーワード

低分子抗体の大腸菌発現系 抗体の物性評価 ファージディスプレイ 抗体の熱安定性 抗体物性の論理設計による改良 E. coli expression system for small molecule antibodies Evaluation of antibody properties phage display Thermostability of antibodies Improvement of antibody properties by logical design 医歯薬学領域 薬学 創薬化学

《ご連絡先》 コーディネータ 藤江 康光 TEL 096-342-3209 FAX:096-342-3239 mail:y-fujie@jimu.kumamoto-u.ac.jp