

DI トピックス

抗体医薬品製造の歴史と次世代の抗体医薬品

抗体医薬品製造の歴史

1. モノクローナル抗体作製法（ハイブリドーマ法）の開発

ハイブリドーマ法では、まず、マウスに抗原を投与し、脾臓より抗体産生細胞を取り出す。その細胞を不死化するためにミエローマ細胞と融合した細胞（ハイブリドーマ）を作成し、目的とする抗体を産生、精製する。

ハイブリドーマ法によりモノクローナル抗体の製造技術は確立したが、産生される抗体は100%マウス由来の抗体であった。人体へ投与するとマウス由来抗体に対する抗体が作られてしまい、副作用発現や半減期の短さ等の問題があったため、臨床応用は進まなかった。

2. 遺伝子組み換え技術の発展

マウス抗体の遺伝子をヒト抗体遺伝子に組み換える技術が確立し、キメラ抗体、ヒト化抗体の作成が可能となった。

抗体中のマウス由来部位が少なくなったため、人体投与時の抗体出現率は低くなった。

キメラ抗体

マウス抗体の不変部の遺伝子をヒト抗体遺伝子に組み換えて作製した抗体。

抗体中のマウス由来部分：約33%

ヒト化抗体

CDR（相補性決定領域）以外の部分をヒト抗体遺伝子に組み換えて作製した抗体。

抗体中のマウス由来部分：約10%

3. 完全ヒト抗体作製技術の確立

マウス由来部位を含まない完全ヒト抗体を作製する技術が確立し、より安全で効果の高い抗体医薬品が開発可能となった。

現在、ヒト抗体の作製に主に用いられているのは、ファージディスプレイ法、遺伝子改変マウスを用いた方法の2つの方法である。

ファージディスプレイ法

大腸菌ウイルスの1種であるファージを利用した方法。

ファージのコートタンパクに外来遺伝子（ヒト抗体の可変領域）由来のタンパクを融合タンパクとして発現させ、目的の抗原と特異的に結合するファージを選別することでヒト抗体を得る。

遺伝子改変マウスによる方法

ヒト抗体遺伝子は非常に大きいため、従来の手法では遺伝子の一部しかマウス抗体遺伝子に導入できず、完全なヒト抗体を作製することが不可能であった。

ヒト抗体遺伝子を導入したマウスと、マウス抗体遺伝子をノックダウンしたマウスを交配させることで、完全なヒト抗体を産生するマウスを作り出す技術が開発された。これからハイブリドーマを作製し、目的とする完全ヒト抗体を作製することが可能となった。

次世代の抗体医薬品

リサイクリング抗体

抗体が繰り返し抗原に結合できるようにデザインされた抗体。

リサイクリング抗体は、酸性条件下で抗原から抗体が離れるように設計されているため、抗原のみが細胞内のライソソームに移行・分解され、抗体は何度も別の抗原に結合することができる。

そのため、一般的な抗体に比べ大幅に半減期の長い製剤が開発可能と考えられている。

膜型抗原(受容体など)に対する「リサイクリング抗体」の効果



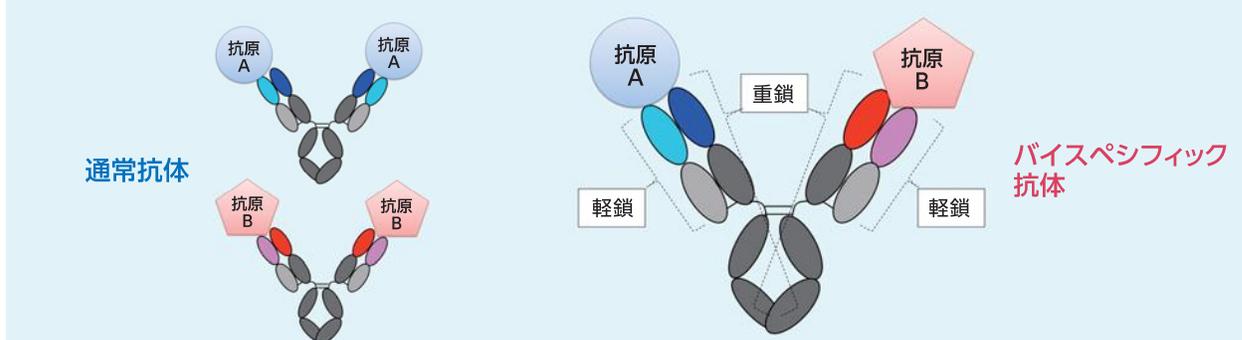
中外製薬の独自技術 <http://www.chugai-pharm.co.jp/profile/pdf/jChugaiProprietaryTechnology.pdf> より引用

バイスペシフィック抗体

通常の抗体は、抗体が持っている2つの抗原結合部位が同一の抗原にしか結合できないが、バイスペシフィック抗体は、左右の抗原結合部位がそれぞれ異なる抗原と結合可能となっている。

これにより、1つの抗体に2種類の抗原を同時に結合することが可能となり、新たな機能を有する抗体医薬品が開発されることが期待されている。

「通常抗体」と「バイスペシフィック抗体」の違い



中外製薬の独自技術 <http://www.chugai-pharm.co.jp/profile/pdf/jChugaiProprietaryTechnology.pdf> より引用

ナノ抗体

抗体は通常、L鎖（軽鎖）とH鎖（重鎖）から構成されるが、ある種のラクダからはH鎖のみの抗体が認められている。

この小さい抗体は、通常の抗体と同様に抗原を捉える能力を持ち、さらに、他の化合物との結合性に富むという利点も有している。

現在、複数のナノ抗体と血清アルブミンに結合するナノ抗体を連結させることで、血中半減期が長く、より効果の高い製剤の開発が進められている。

参考文献

科学技術動向 2009年10月号 抗体医薬の現状と課題

http://www.nistep.go.jp/achiev/ftx/jpn/stfc/stt103j/0910_03_featurearticles/0910fa01/200910_fa01.html

協和発酵キリン株式会社ウェブサイト 抗体医薬品 ～最先端の治療薬～

<http://www.kyowa-kirin.co.jp/antibody/index.html>

中外製薬株式会社ウェブサイト 中外製薬の独自技術

<http://www.chugai-pharm.co.jp/profile/pdf/jChugaiProprietaryTechnology.pdf>

分子標的素子デザインにおけるフェージライブラリー法 生物学 第93巻

https://www.sbj.or.jp/wp-content/uploads/file/sbj/9305/9305_yomoyama.pdf

日経サイエンス 2006年1月号 開発進むナノ抗体医薬

<http://www.nikkei-science.com/page/magazine/0601/nanobody.html>

日本蛋白質構造データバンク (PDBj) ウェブサイト

<http://pdj.org/mom/136>

大正製薬株式会社ウェブサイト ニュースリリース

<http://www.taisho.co.jp/company/release/2015/2015063001.html>