

次世代医療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
(国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術)
事後評価報告書

研究開発課題名	低コストおよび低副作用を目指す核酸医薬品 – 抗体コンジュゲート (NAC)、ペプチド性細胞毒性化合物 – 抗体コンジュゲート (PAC) バイオベターの生産技術開発
代表機関名	株式会社ジーンテクノサイエンス
研究開発代表者名	天野 芳和
研究期間	平成 25 年度～平成 27 年度終了

1. 研究開発概要

第一世代のADCs (Antibody-drug conjugates) は正常組織への細胞毒性や、低分子化合物の結合分子数のばらつきなど、多くの課題がある。そこで、より副作用が低く、細胞選択性が高い核酸医薬品やペプチド性細胞毒性化合物を一本鎖抗体に結合させ、新規のバイオコンジュゲート抗癌剤を創製する。また、その生産技術や活性・安定性評価系を開発する。

2. 研究開発成果

位置特異的に Cysteine 残基を導入したハーセプチンを精製し、性能が担保されていることを確認した。ペプチド性細胞毒性化合物の細胞が介在しないアッセイ系 (tubulin 重合阻害活性) を構築した。NAC の *in vitro* 細胞殺傷活性を実施し、性能を確認した。細胞毒性を有するヌクレオシドオリゴマーを搭載した NAC を作製し、*in vitro* 細胞殺傷試験で性能を確認した。Cysteine 残基を位置特異的に導入した scFvLH とペプチド性細胞毒性化合物との結合を行った。Cysteine 残基へのペプチド性細胞毒性化合物の accessibility を改善する目的で、Cysteine 残基の導入位置を変えた 3 種の scFvLH(Cys) を作製した。Transglutaminase 認識配列を導入した新たなキャリアーを 3 種 (scFvLH-Qtag1-3) 作製し、これらの物性評価を行った。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は不十分である。

ハーセプチンをモデルにシステイン導入による均質の ADC 作成法の新技术開発をめざしているが、まだ個別技術の検証段階である。また、スケールアップ、毒性試験、知財獲得など実用化までには克服すべき課題が多い。

しかし、ユニークな技術開発を行っており、面白そうなコンジュゲートもできていると思われるので、技術開発に成功すれば期待が持てる。