

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業  
(国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発)  
中間評価報告書

公募研究開発課題名	次世代抗体医薬品の製造基盤技術開発
研究開発課題名	次世代治療薬を目指したVHH ナノ抗体薬に関する研究開発
代表機関名	学校法人北里研究所
研究開発代表者名	片山 和彦
所属・役職	北里大学大村智記念研究所ウイルス感染制御学・教授
全研究開発期間	令和3年度開始～令和7年度終了予定

【研究開発概要】

枯草菌による組換えタンパク質生産システムを用いた低分子を特徴とするラクダ科動物重鎖抗体の重鎖部位である VHH 抗体（以下 VHH）製造基盤構築を目的としている。枯草菌の利点を生かした VHH 生産は、我が国独自の生産システムであり、先進性と国際競争力を有する可能性がある。パイロットケースとして COVID-19 治療薬開発を開始し、 $10^{14}$  種類以上の圧倒的多様性に富む合成 VHH library と、cDNA display 超高速自動スクリーニングシステムで、標的とする VHH を見出し、その最適化を行い、製薬企業と連携して実用化をめざす。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

合成 VHH library より SARS-CoV-2 Wuhan 株のスパイクタンパク質 3 量体分子に結合する VHH を選択した。その結果、*in vitro* 試験系で SARS-CoV-2 Wuhan 株の不活性化作用を持ち、COVID-19 小動物モデル（シリアンハムスター）の治療に顕著な効果を示す VHH を取得した。さらに、免疫原性を低下させるため、VHH フレーム部分をヒト型アミノ酸配列に置き換えたヒト化合成 VHH library を新たに構築し、感染性ウイルスの中和活性を有する交差反応性の高いヒト化 VHH を複数得た。投与法を検討し、中和活性向上効果の大幅な上昇が示されたため、COVID-19 治療薬シーズとして開発を進めることとした。標的分子への結合様式をクライオ電子顕微鏡で解析した結果、通常の抗体分子には認められないユニークな結合様式を有することが明らかになった。

枯草菌をバイオ医薬生産へ使用するために VHH 生産に不要な遺伝子群をゲノム上から削除したゲノム縮小株から、VHH 生産に有効な遺伝子導入を実施することでリサーチセルを樹立した。本セルは、高い VHH 発現成功率を示すこと、および野生株に比べて培養上清中の枯草菌由来 Host cell protein を低減させられることを確認した。さらに、アニマルフリー培地処方での枯草菌高密度培養システムを開発したことで、当初の目的であるグラムオーダーを安定して達成する VHH 生産系を開発した。また、VHH 精製行程開発についても実施し、アフィニティー精製とイオン交換クロマト精製を組み合わせることで、不純物を高度に低減、かつ高い回収率で VHH を精製できる基盤プロセスを構築した。

一方、COVID-19 治療薬シーズとしての VHH 素体の薬理活性が分担機関である製薬会社内の目標である薬効プロファイルとクライテリアを満たさない結果となり、施設間の試験方法の差異と評価結果の食い違いについて双方でディスカッションを行ったが、科学的結論の合意に至らないまま、連携先の製薬会社は本事業からの離脱を決定した。この離脱により実用化への計画は中断となった。

#### 【評価結果】

やや良い／計画どおりに進捗している部分もあったが、進捗していない部分も見受けられた

#### 【評価コメント】

多種類の VHH 抗体の作製、設計及び構築が可能なスクリーニング系の開発は非常によく進んでおり、枯草菌宿主による VHH 抗体高生産および精製システムの開発も順調に進捗し、生産性の点からも枯草菌生産株の開発、精製プロセス、ガイドラインに沿った品質管理項目の設定等、実用化に向けた課題について進めている点が評価できるなど、全体的な研究進捗度は優れていると言える。一方、代表期間と分担機関である製薬企業で生じた *in vitro/in vivo* 試験結果の食い違いについて、現時点では原因が究明されておらず、生み出された VHH 抗体の評価系の確立は今後の課題として残されている。製薬企業の本事業からの撤退により、当初の研究開発体制の要件が十分に満たされない状態となり、現段階では実用化に向けた体制が構築できていない。

計画どおりに進捗している部分もあったが、進捗していない部分も見受けられたため、研究開発計画及び予算配分の見直しが求められた。