

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)
研究開発中間進捗／成果概要報告書 (公開版)

令和5年8月22日

1. 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
2. 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
3. 代表機関名：学校法人北里研究所
4. 研究開発代表者名：片山和彦
5. 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
6. 全研究開発期間：令和3年8月15日 ～ 令和8年3月31日 (予定)

【研究開発概要】

ラクダ科動物重鎖抗体の重鎖部位である VHH は、次世代抗体医薬品として注目されている。本研究開発では、 10^{14} 種類以上の圧倒的多様性に富む人工合成 VHH ライブラリと、独自の cDNA display 超高速自動スクリーニングシステムで、目的とする VHH を見出し、標的疾患治療への最適化（ヒット VHH 群を選択し、VHH のヒト化、多価化などを検討し、高性能化を図る）を行う。VHH の生産には、遺伝子最適化枯草菌（以下、枯草菌とする）による組換えタンパク質生産システムを用いる。この枯草菌の利点を生かした VHH 生産システムは、我が国発の世界的に類を見ない生産システムであり、先進性と国際競争力が期待される。枯草菌による VHH 生産基盤構築のパイロットケースとして COVID-19 治療用 VHH 薬開発を進める。なお VHH の特性を生かし、SARS-CoV-2 の genetic drift への対応を行う。また、アフターコロナ時代に備え、並行して COVID-19 以外の感染症を対象に同様に VHH の開発を試みる。開発に成功した VHH は、先行したパイロットケースでのデータ蓄積を生かして、枯草菌による製造基盤の提供を目指す。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

本研究開発のパイロットケースとして、COVID-19 治療用 VHH 薬開発を進めた。アルパカ由来配列を持つ合成 VHH ライブラリを SARS-CoV-2 Wuhan 株に由来するスパイクタンパク質 3 量体分子 (S タンパク質) を用いてスクリーニングを行った結果、*in vitro* 試験系で SARS-CoV-2 の不活性化作用を持ち、COVID-19 の小動物モデルであるシリアンハムスターの治療において顕著な効果を示す複数の VHH の取得に成功した。獲得した VHH の SARS-CoV-2 不活性化機構を調べるため、クライオ電子顕微鏡観察により VHH:K-874A と S タンパク質との分子間結合の様子を解析した。K-874A は、S タンパク質の N-terminal domain (NTD) とレセプター結合領域 (RBD) に跨がるように結合し、S タンパク質の S1 領域の脱落と変形に伴う膜融合を阻害していることが示された。

アルパカ由来配列を持つ合成 VHH ライブラリの抗体フレーム部分を、ヒトアミノ酸配列に置き換えたヒト化合成 VHH (ヒト化 VHH) ライブラリの構築に成功した。S タンパク質を用いたヒト化 VHH ライブラリのスクリーニングから、ブロードレンジに SARS-CoV-2 変異株を中和可能なヒト化 VHH を複数得ることに成功した。ヒト化 VHH のエピトープ解析の結果から S タンパク質の高度保存領域をエピトープとするヒト化 VHH を選択し、枯草菌による生産システム検討を実施した。

ヒト化 VHH を組み込んだ枯草菌のうち、VHH の生産性に優れ、形質の安定した枯草菌リサーチセルを樹立した。培養条件の整備、GMP 生産設備での生産を想定した枯草菌株による生産基盤確立に成功した。

ICH ガイドラインや動物細胞や微生物を用いたバイオ医薬製造に関する Common Technical Document (CTD) を参考とし、バイオ医薬品の品質において必要な、主要な品質管理項目の分析系を確立した。原薬の規格の検討と GXP 対応を考慮したラゴ製造サンプルにおける品質分析においては、枯草菌によって生産された VHH は、バイオ医薬品の品質を満たす可能性を示唆する結果であった。