

## 研究開発課題事後評価結果

事業名（領域名）	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）
事業年度	令和3年度～令和7年度
公募研究開発課題名	革新的な次世代抗体医薬品製造基盤技術の開発
研究開発課題名	サメ VNAR 作製プラットフォームを基盤とした次世代抗体医薬品の開発 技術高度化
代表機関名・役職名	愛媛大学・准教授
研究開発代表者名	竹田 浩之

### 【評価結果】

良い／総合的に計画した成果が得られた

### 【評価コメント】

本課題はサメを利用した Variable New Antigen Receptor (VNAR) 作成プラットフォームの構築を目的としている。

目標を上回る多数の膜タンパク質に対する VNAR や二重抗体に加えて、高親和性のミニチュア抗体が作製できた。高圧リフォールディング技術による生産効率の向上や、コンジュゲーションに有用なペプチドリガーゼである改変 Sortase の開発にも成功し、VNAR 作製技術および低コスト製造の高度化、コンジュゲーション技術、抗体の更なる低分子化について着実に成果が得られた。タンパク質抗原をサメに免疫することにより、親和性の高い VNAR 作製が可能となるプラットフォームを構築し、世界最小のミニチュア抗体を創出することができた成果はめざましく、高圧リフォールディング技術やコンジュゲーション技術についても国際的に競争力のあるものと言える。また、開発技術を知財化ならびにノウハウとして秘匿することによりその優位性を確保できている。

研究体制については、研究代表者のグループを中心に、分担者がそれぞれの強みを生かした協力体制が構築され、良好な連携によりトラブルシューティングもスムーズに行われている。

抗体配列進化追跡法については、令和6年度の調整費措置により事業間連携を実施し、その後分担研究者として追加し研究を加速させることができた点についても評価できる。これからの進展に期待したい。

一方、他の抗体や VHH などと比較した VNAR の優位性や物性、品質安定性、安全性評価に関するデータが現状では不足している。スタートアップとして創薬に取り組む計画であるが、実用化のための治験に向けた GMP 製造の対応は専門家との連携が求められる。

また、ミニチュア化した VNAR は、変異を加えることにより低下した親和性を変異前と同程度に戻すことにも成功できているが、非特異性が強くなることが懸念される。また、免疫原性についてはミニチュア化、Fc 融合により回避できるとのことだが、ミニチュア化により血中クリアランスが早くなり、全身投与を基本とする疾患には応用が難しいことが想定される。

以上を踏まえ、種々の観点から、他の抗体や VHH 抗体と比較して VNAR やミニチュア化 VNAR ならではの優位性をさらに追求すること、また、実用化を進める上では、開発の専門家や臨床研究者を巻き込み、相談しながら、臨床開発での出口戦略の方向性を決めていくことを期待する。

当該研究成果については、論文のみならず、研究用ツールの作製も含め、VNAR を広く使ってもらって実績を増やすことも重要であると考え。