

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 事業名：次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
2. 研究開発課題名：GPCR 型受容体の機能阻害活性を有する次世代抗体の生産技術開発
3. 研究開発代表者：株式会社エヌビー健康研究所 代表取締役 高山喜好
4. 研究開発の成果

[目的]

7 回膜貫通型受容体（以下、GPCR）は、様々な疾患治療薬開発の標的となるタンパク質の 1 つである。バイオ医薬品の原料として、GPCR の機能を阻害する活性を有する「抗 GPCR 抗体」の効率的な生産技術の開発が世界的に期待されているものの、いまだ完成されておらず、具体的な機能性抗 GPCR 抗体医薬の上市にも至っていない。本研究開発では、機能を直接ブロックする抗体（以下、機能性抗 GPCR 抗体）の生産を効率化し、低分子医薬品と比較して医療経済学上でも競争力を有する、バイオ医薬品を創製するための基盤技術を完成させると同時に、複数の新規医薬品候補抗体シーズの探索を目指す（研究開発 1）。また機能性抗 GPCR 抗体は、医薬品原料以外にも低分子医薬等を開発する上で重要な創薬基盤ツールとして様々な用途で応用が期待できる。その中でも、当社開発抗体の 1 つを用いた京都大学医学部岩田研究室における試験で、機能性抗 GPCR 抗体が標的 GPCR の結晶構造解析を効率化出来る可能性が示されつつある。そこで、新たに創製された機能性抗 GPCR 抗体を用いて、抗 GPCR 抗体と標的 GPCR との共結晶化による GPCR 構造解析を目指す（研究開発 2）。

[成果]

（研究開発 1）

◎抗体医薬原料となる機能性抗 GPCR 抗体の生産技術の完成

機能性抗 GPCR 抗体の効率的な生産技術の個別要素技術（免疫技術・スクリーニング技術・プロファイリング技術・ヒト化技術）に関して、具体的な抗体取得を通じてプラットフォームとしての最適化を行い、図 1 に示すような一連の機能性抗 GPCR 抗体生産プラットフォームを完成させた。

本プラットフォームを用いることで標的 GPCR の遺伝子情報と製造コンセプトから、臨床開発に適用可能な抗体を製造することが可能になった。次年度以降、本プラットフォームの実用運用を目指す。また製造された抗体は、今後、ダウンストリーム技術である抗体の次世代生産技術を活用し、大量生産、臨床試験を目指すことになる。



◎抗体医薬原料となる機能性抗 GPCR 抗体の取得

上述の機能性抗 GPCR 抗体生産プラットフォームを用いて複数の治療標的となる GPCR に対して機能阻害活性を有する抗 GPCR 抗体の取得を試みた。今年度の成果を表にまとめた。

表) 各種標的GPCRに対する機能性抗体取得状況

抗体名	標的GPCRのリガンド	標的GPCRクラス分類	適応疾患	27年度成果
NBG019	ケモカイン	A	肺・腎線維症	治療用ヒト化機能性抗体産生遺伝子完成
NBG016	生理活性脂質	A	自己免疫疾患・がん	阻害活性のあるリード抗体の機能解析
NBG025	生理活性脂質	A	疼痛	阻害活性のあるリード抗体の樹立と構造解析
NBG026	生理活性脂質	A	糖尿病	リード抗体取得完了
NBG028	ペプチド	B	糖尿病	阻害活性のあるリード抗体の樹立
NBG029	ケモカイン	A	感染症	リード抗体取得完了
NBG030	Wnt	FZD	がん	リード抗体取得のための基盤技術完成

NBG019 抗体については、2種類の有望機能性リード抗体に関して、新たに効率の良い手法で複数種のヒト化抗体をデザインした。これらのヒト化抗体については、in silico で免疫原性がないこと、抗体の安定性や修飾に影響を及ぼさないことを確認している。さらに、ラット型 NBG019 に対する抗体を用いて、安全性、有効性の確認を行い、NBG019 抗体治療が安全かつ有効であることを示すデータを得ることができた。28年度以降、このヒト化 NBG019 抗体の生産を本格化し、臨床開発に向けた研究を開始する。

生理活性脂質受容体 NBG025、ペプチド受容体 NBG028 については、過去に報告のない、受容体選択性が高くかつ機能阻害を有する抗体がそれぞれ複数取得できた。28年度以降には医薬品原料として開発するために、基準を満たすようなリード抗体をさらに取得するとともに、リード抗体のヒト化を進める予定である。

さらに、他の2種類の標的 GPCR (NBG026, NBG029) に対しても、高選択性のリード抗体を取得することができた。これら2種類の抗体も上述の抗体と同様、今後機能性評価を進め、医薬品原料としての実用化を目指す。またここまでの結果から、今回確立できた抗体生産プラットフォーム (図1) の有用性・汎用性についても示すことができた。

(研究開発2)

◎抗 GPCR 抗体と標的 GPCR の共結晶構造解析に必要なタンパク質の提供

標的 GPCR の構造を解析するために、抗 GPCR 抗体との共結晶構造解析を行うためには、可溶化され高純度に精製された標的 GPCR タンパク質が必要となる。

そのために、カイコ蛹を用いてケモカイン GPCR (NBG019) を遺伝子組み換え技術で生産した。様々な可溶化条件、精製条件を検討することで、図2に示すような高純度に精製された NBG019 精製タンパク質を得ることが出来た。加えて機能性抗 NBG019 抗体がこの精製タンパク質と結合することを証明し、精製してきたタンパク質が共結晶構造解析に提供可能であることを示した。今年度は、構造解析に必要なタンパク質の大量生産を完了し、共結晶構造解析を開始している。次年度に、抗 GPCR 抗体と標的 GPCR の共結晶構造の解析結果の取得を予定している。

図2 NBG019 受容体タンパク質の高純度精製 (CBB染色)

