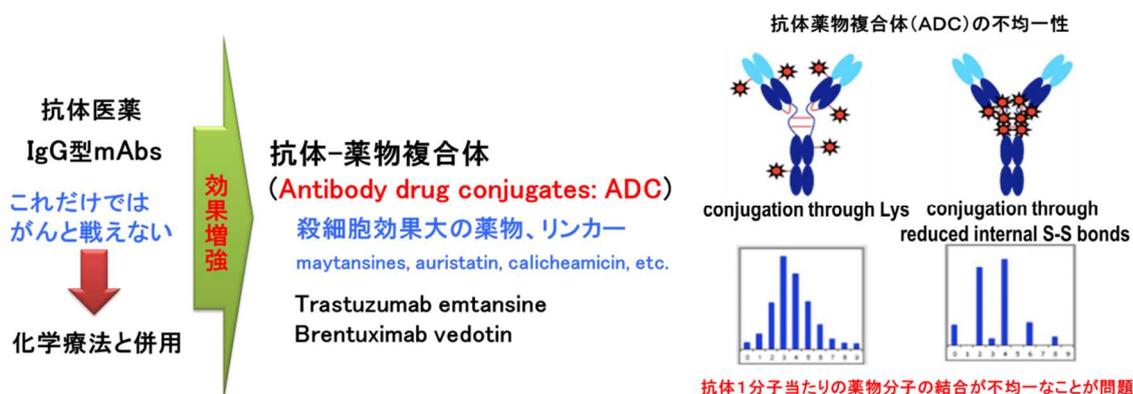


## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

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：低コスト及び低副作用を目指す核酸医薬品－抗体コンジュゲート (NAC)、及び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の開発
3. 研究開発代表者：株式会社ジーンテクノサイエンス  
取締役 CTO 兼執行役員研究担当部長 天野 芳和
4. 研究開発の成果

癌治療は、分子標的薬や抗体医薬品などの出現により、血液がんに対する治療効果が飛躍的に改善したものの、抗体医薬品単体では固形がんに対する治療効果は不十分で、低分子化合物との併用投与が一般的な治療となっている。最近、抗体を癌組織標的分子（薬剤送達システム）として利用し、強い細胞毒性を持つ低分子化合物を結合したADCs (Antibody-drug conjugates) の開発が盛んに行われているが、第一世代のADCsは血中で抗体に結合した低分子化合物が外れ正常組織へも細胞毒性を示すことが報告されている。また、これらのADCsは、リジン残基やシステインのS-S結合を標的として低分子化合物を結合しているため、抗体1分子当たりの低分子化合物の結合分子数にばらつきが生じ、医薬品の均一性が担保されていない。さらに、抗体にリンカーを介して低分子化合物を結合させているため、ADCsの分子量が大きくなり、固形がんでは、癌細胞局所への到達 (accessibility) が悪いなど多くの課題を残している。



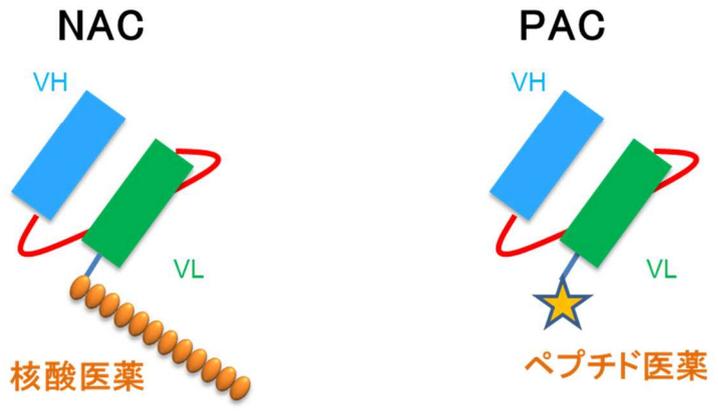
### <抗体-薬物複合体及びその問題点>

本技術開発事業では、第一世代のADCsよりも副作用が低く、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、抗体医薬、特に、大腸菌を宿主細胞として安価に生産できる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の創製を目的とした（核酸医薬品－抗体コンジュゲート(NAC)及びペプチド性細胞毒性化合物－抗体コンジュゲート(PAC)）。一本鎖抗体は、全長抗体に比べて、分子量が1/3で、固形がんへのaccessibilityの改善が期待できる。また、バイオテクノロジーを利用して、一本鎖抗体にさまざまな機能が付加でき、医薬品の均一性を向上させることが可能となる。さらに、大腸菌と宿主としているため、比較的到低コストで製造できるのも強みである。一方、一本鎖抗体に結合する核酸医薬品やペプチド性細胞毒性化合物にも工夫を凝らし、医薬品の血中安定性を向上し、さらに、正常細胞への毒性を極力抑え、副作用のリスクが低い医薬品開発を進めた。平成27年度は、一本鎖抗体に、均一にNAC及びPACを結合する方法を検討し、NAC及びPACの試作を行った。さらに、NACの試作品を用いて、がん細胞への薬効評価を行った。



抗体の低コスト化

ペプチド医薬—抗体コンジュゲート(PAC)



<本技術開発事業のコンセプト>