抗体医薬を低分子化及び高機能化する技術

「多機能複合分子標的物質の作製による細胞運命操作技術の開発」

岡崎 拓（徳島大学先端酵素学研究所 教授）

近年、抑制性免疫補助受容体の機能を阻害することにより、がん細胞特異的Ｔリンパ球を活性化させてがんを治療する、いわゆる免疫チェックポイント阻害療法が開発され、大きな成果を上げています。本研究では、分担機関である小野薬品工業㈱（代表者：柴山史朗・免疫研究センター長）と協力して、Ｔリンパ球の機能を効率的かつ持続的に操作することにより各種疾患を治療するための基盤技術の開発を目的としています。これまでに、興奮性および抑制性免疫補助受容体がＴリンパ球の活性化に与える影響を鋭敏に解析できるシステムを樹立するとともに、Ｔリンパ球を活性化あるいは抑制する新しい方法を開発してきました。今後、これらの方法をさらに改良することで、がん、自己免疫病、感染症、アレルギー疾患などに対する新規治療法の開発につながると期待されます。

「ヒトＩｇＧ特異的修飾技術による多様な機能性抗体医薬の創出」

伊東 祐二（鹿児島大学大学院理工学研究科生命化学専攻 教授）

我々の基本技術は、ヒトIgG抗体のFc領域に親和性を有するペプチド試薬を用いた部位特異的な抗体の修飾技術であり、これをCCAP（Chemical conjugation by affinity peptide ） 法と名付けています。この技術を使って種々の機能性リガンドを抗体に付加することで、抗体の高機能化が達成できます。機能性リガンドとして、放射性同位体、抗がん剤、中枢移行性素子、細胞内移行素子、IgA様機能素子を付加することで、５つの抗体の高機能化研究を展開し、４件の特許出願（３件はPCT出願済み）と２件の企業への技術導出を達成しました（終了までにさらに２件を予定）。そのうちの１件は、日本メジフィジックス㈱への導出であり、日本メジフィジックス㈱は、PETイメージングの受託事業や放射性医薬品開発に本技術を活用します。

「染色体工学技術を用いたヒト抗体産生ラットの作製」

香月 康宏（鳥取大学染色体工学研究センター 准教授）

ヒト免疫グロブリン（Ｉｇ）遺伝子を導入したトランスジェニックマウスによるモノクローナル抗体作製技術は抗体医薬候補取得のための標準的技術として利用されています。本研究では、より広範な抗原に対して望みの特徴を持つ抗体取得の確率を高めるため、ヒトＩｇ重鎖および軽鎖について、巨大なヒトゲノム遺伝子の完全長を保持でき、かつラットで極めて安定な新規の人工染色体を用いてラットへ導入し、加えてラット内因性Ｉｇ遺伝子群を破壊することで、完全ヒト化抗体産生ラットを作製することに成功しました。これらの成果は製薬企業との共同研究や大学発ベンチャーへの導出により、次世代バイオ医薬品の創出のために貢献しはじめています。

「革新的次世代型がん特異的抗体の開発とその臨床応用」

加藤 幸成（東北大学大学院医学系研究科 教授）

東北大学の加藤プロジェクトでは、がん細胞と正常細胞に同一アミノ酸配列の膜タンパク質が発現していても、糖鎖などの翻訳後修飾の違いを利用し、がん特異的抗体を作製するための新規技術（CasMab法）を開発しました。がん特異的抗体は正常組織に反応しないことから、毒性のない抗体医薬開発につながります。すでに複数の膜タンパク質に対するがん特異的抗体の作製に成功し、企業との共同研究も開始しました。現在、膵がん、悪性中皮腫などの難治性悪性腫瘍に対する抗体医薬開発に挑戦しています。これまでの本プロジェクトの成果として、10件の企業導出、50報の論文掲載を行いました。一方、これまでは東北大学のシーズのみを開発してきましたが、今後はさらに企業連携を重視し、企業から提案された標的に対して、がん特異的抗体を開発していきます。

「臨床腫瘍特異的なシングルドメイン抗体機能複合体の取得技術に関する研究」

石川 俊平（東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）

びまん型胃がんはスキルス胃がんとしても知られ、分子治療薬の良い標的が見つかっていない難治がんです。研究グループはびまん型胃がん組織に浸潤するリンパ球の免疫レパトアを次世代シーケンサーにて大量に解読し、がん特異的に存在するＢリンパ球クローンの免疫グロブリン配列を特定、そこから抗体を再構築合成しました。合成した抗体は様々ながん種にADCCやCDCのない状態で明瞭な抗腫瘍活性を有し、細胞内取り込み活性も見られるためADC（Antibody Drug Conjugate）では強い細胞死を誘導しました。またこれらの抗腫瘍クローンの認識する液性がん抗原として硫酸化グリコサミノグリカンを同定しました。この研究で得られた抗腫瘍性クローンは低分子化抗体技術を持つ国内企業と連携して抗体誘導体医薬品としての開発を行っています。これらの成果はセル・リポーツ誌に論文として発表しました。

「アンメット疾患領域を開拓するスマートなケモバイオ抗体」

梅津 光央（東北大学大学院工学研究科 教授）

私どもの研究では、低分子医薬と抗体の利点を併せ持つケモバイオ抗体を創り出し、腎臓病をモデルとしてアンメットな疾患の標的分子をターゲットにできる医薬品フォーマットを開発してきました。ケモバイオ抗体では、標的分子への結合に必要最小限な構造からなる低分子な抗体を骨格として、その抗体へ低分子薬を連結させます。そのために、低分子薬の薬理活性を低下させずに抗体へ連結させるリンカー設計や低分子でありながら通常の抗体と同程度な結合力をもたせる抗体の設計技術を構築しました。また、抗体の標的特異性を改変する新たな変異導入操作も構築することができました。本成果では、腎臓のみでなく、広くアンメットな疾患の標的分子を対象にできるケモバイオ抗体としての基盤技術を構築できたと考えています。

「新規アミノ酸を用いた高親和性・高安定性ＶＨＨ抗体の作製技術の開発」

坂本 健作（理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター　グループ・ディレクター）

ラクダ科重鎖抗体の可変ドメインによって構成されるVHH抗体（ナノボディー）を用いた世界初の医薬品が上市直前であり、次世代抗体医薬品としてVHH抗体に対する関心が高まっています。一方、通常の20種類のアミノ酸以外の新規アミノ酸をタンパク質に導入する技術は、タンパク質の機能高度化のための革新的技術として注目されています。理化学研究所と味の素㈱は、新規アミノ酸をVHH抗体に組み込むことで性状を改善する技術の開発に成功しており、2017年６月、共同で特許出願を行いました。変異体ライブラリーの高効率な選別スキームを構築し、高い成功率で抗原親和性を１桁以上改善することが可能になりました。国際的な展示会で技術紹介を繰り返し行っており、味の素は、本技術を活用した創薬支援CRO事業やCDMO（契約開発生産）事業の開始を目指しています。

「次世代バイオ医薬品を目指した低分子二重特異性抗体の基盤技術開発」

浅野 竜太郎（東京農工大学大学院工学研究院生命機能科学部門 准教授）

認可された低分子二重特異性抗体医薬は世界で一例のみですが、治療効果の高さから今後同様の分子の開発が進むことが期待されています。一方で、薬価の高さが問題となっており、その改善に寄与する技術開発が望まれています。我々は、より実用に適した分子設計、遺伝子配列の改変を応用した微生物発現の最適化、プロテインＬを利用した高効率精製の観点から低分子二重特異性抗体医薬の調製に係る基盤技術開発を進めています。宿主微生物としては、汎用されている大腸菌と酵母に加え、組換えタンパク質の分泌生産に優れ、エンドトキシンを持たないことから、低コスト製造が期待できるブレビバチルス菌を用いた検討を行っています。現在までに有望な設計、および調製法を見いだしつつあり、今後は製薬企業に向けた導出へと展開させていきたいと思っています。

「バイオ医薬品のマルチモーダル化による可視化・定量技術開発」

渡辺 恭良（理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター センター長）

バイオ医薬品の有効性を実証する際、その生体内での動態を可視化することで、狙った疾患部位に正しく到達しているかを調べる研究が行われています。放射性核種や蛍光などの機能をバイオ医薬品に複数同時に導入することができれば、体内動態をより高精度で観察できます。しかし、その基盤となるタンパク質化学修飾技術が不足していました。我々は、独自に開発したマルチ・クリック・プラットフォームを用い、バイオ医薬品に複数機能を導入する方法の研究開発を進めました。この技術では、逐次的なクリック反応により望みの機能を複数導入できます。本技術を用いて、放射性銅イオンと水溶性部位を導入した抗体の作製に成功し、がん組織に集積することをPETイメージングにより明らかにしました。今後、本技術をさらに発展させ、多機能性バイオ医薬品の研究開発を推進します。

「細胞内がん抗原を標的とするＴ細胞受容体様抗体の効率的取得法の開発」

磯部 正治（富山大学大学院理工学研究部 教授）

我々は、動物種を問わず、抗原特異的な形質細胞（抗体産生のために最終分化したＢリンパ球）を確実に同定するための手法を世界で初めて開発しました。これを独自の単一細胞由来有用抗体迅速単離プラットフォームに適用することで、これまで取得が極めて困難であった抗体の取得が可能となりました。この有用性が評価され、複数の製薬企業や試薬・診断薬開発企業へ、この抗体取得技術がライセンス化されました。さらに、がん抗原由来ペプチドと主要組織適合性複合体（pMHC）を特異的に認識する、Ｔ細胞受容体（TCR）様抗体の効率的取得法の開発にも成功しました。この成功により、これまで、がん治療用抗体の標的分子として適さないと考えられてきた、がん細胞内でしか発現しない多くのがん抗原を標的に、治療用抗体を開発する道が開けました。

先端創薬基盤技術

「新規CRISPR-Cas9システムセットの開発とその医療応用」

濡木 理（東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授）

ゲノム編集技術に繁用されるCRISPR-Casタンパク質には、ベクターに載り難く細胞導入効率が低い、標的配列下流のPAM配列の制約を受ける、非特異的切断によるOff target問題などがあり、現時点での医療応用は困難です。これら問題点解決のため、種々Cas9を調製し、結晶構造を解明し、DNA切断機構やPAM配列認識機構を明らかにしました。さらにPAM配列認識の特異性を変え、ゲノム編集ツールとしての適用範囲を拡張することに成功しました。ゲノム編集の治療応用では、静脈注射１本でマウス血友病を完治させ、ブタ免疫不全病の治療も進行中です。2016年１月に日本唯一のCRISPR創薬ベンチャーEdiGENEを設立し、医療応用可能な革新的ゲノム編集ツール「スーパーCas9」を開発し、難治性疾患の遺伝子治療を試みています。

「糖タンパク質バイオ医薬品の糖鎖の高機能化のための解析・制御・管理システムの開発」

川崎 ナナ（横浜市立大学大学院生命医科学研究科 教授）

本研究では、糖タンパク質バイオ医薬品の開発・製造・品質管理に適した糖鎖解析ツールや、培養装置などの開発を目指しています。これまでに、糖鎖・糖ペプチドを選択的に濃縮可能なチップを開発し、日京テクノス㈱に導出しました。現在、G-Tipの商品名で販売されています。また、糖鎖解析の効率化と自動化を実現するLC／MS用ソフトウエアを開発中で、現在、導出予定の企業と契約調整中です。さらに、分担研究機関公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団および横浜バイオリサーチアンドサプライ社は、抗体医薬品の効率的製造を可能にするシングルユースパーフュージョン培養用ウェーブバイオリアクターシステムの構築に取り組み、極東製薬工業㈱と共同で、このシステムに適した培地を開発しました。現在は糖鎖構造を含めた品質管理が可能な培養方法の開発を行っています。

「バイオ医薬品評価のための新世代ヒト化マウスの開発」

石川 文彦（理化学研究所統合生命医科学研究センター　ヒト疾患モデル研究グループ グループディレクター）

私たちは、新しい医薬品の開発において、従来の小動物・大動物を用いた安全性試験に加えて、生体内での人の疾患に対する薬効・免疫に対する副作用を測定することで、創薬をより安全かつ効果的に推進したいと考えました。この目的のため、マウスに人の疾患や免疫の状態を再現する「ヒト化マウス」を開発しました。特に、血液がんとして知られる白血病について、患者さんの細胞をマウスに移植することで、白血病状態を再現することに成功しました。この「白血病ヒト化マウス」を用いて、新たな薬剤の候補となる物質の白血病細胞に対する薬効や免疫細胞への副作用を評価することに成功しました。本事業での成果は、Science Translational Medicine誌に掲載されると同時に、バイオベンチャー「Flash Therapeutics社」を設立することで臨床試験を目指しています。

「全身・臓器丸ごとイメージング技術によるバイオ医薬品の時間的・空間的な体内動態可視化技術の開発」

上田 泰己（東京大学大学院医学系研究科システムズ薬理学教室 教授）

我々のチームでは、「全身・臓器丸ごとイメージング技術によるバイオ医薬品の時間的・空間的な体内動態可視化技術の開発」と題し、組織透明化・イメージング技術CUBICを用いて、バイオ医薬品の時間的・空間的な局在変化を包括的に観察するための解析パイプラインを構築することを目指しています。本事業中にCUBIC透明化試薬の次世代化を達成し、成獣マウス全身をハイスループットかつ１細胞解像度で丸ごとイメージングすることを可能としました。これにより、マウス全身のがん細胞転移を１細胞解像度で描出し、抗がん剤等の薬効を全身スケールで評価することに成功しました（東京大学医学部・宮園研究室との共同成果）。これらの成果を元に、複数の製薬企業と共同研究契約を締結し、技術導出を行っています。また、CUBIC第二世代試薬は東京化成工業㈱へライセンスアウトし製品化されています。

知財戦略の策定や導出の支援

「革新的バイオ医薬品創出に向けての知財・出口戦略の策定」

赤堀 浩司（東北大学大学院医学系研究科 非常勤講師・弁理士）

知財戦略課題では、知的財産や医薬開発の専門家をメンバーとして、研究開発課題の知財戦略や出口戦略の支援を行っています。具体的には、導出目標の設定、導出が可能となる研究計画の策定、導出に必要となる特許出願、各種の契約締結などについて助言を行うほか、導出先・連携先となる企業の紹介、薬事の観点からの支援なども行ってきました。こうした活動は、AMED、PS・PO、推進・評価委員らと密に連携するとともに、各研究機関の産学連携部門・TLO・URA等の協力をいただいて進めています。研究開発課題をはじめとする関係者の尽力のおかげで、導出認定件数は順調に増加しています。本事業の研究成果はもとより、本事業で構築した支援スキームが、アカデミアから企業への技術移転を加速し、日本のバイオ医薬品等の研究開発を活性化する契機となれば幸いです。