

抗体工学が推進する精密分子認識の新たな展開

小林典裕,^{*,a} 後藤順一^{b,c}

Antibody Engineering for Advanced Molecular Recognition

Norihiro KOBAYASHI,^{*,a} and Junichi GOTO^{b,c}^aKobe Pharmaceutical University, 4-19-1 Motoyama-Kitamachi, Higashinada-ku, Kobe City 658-8558, Japan,^bDepartment of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University Hospital, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku,Sendai City 980-8574, Japan, and ^cGraduate School of Pharmaceutical Sciences,

Tohoku University, Aramaki, Aoba-ku, Sendai City 980-8578, Japan

標的分子構造の精密な認識と捕捉は、基礎系、医療系を問わず薬学研究の全般に渡り随所でキーステップになる。体液性免疫の担い手である抗体は、分子量が約15万（イムノグロブリンGの場合）のタンパク質で、生体内に侵入した様々な異物（抗原）の分子構造を認識して強く結合する。その特異性は、一般に、鍵と鍵穴の関係に例えられるほど高い。個々の抗体分子の変部は固有のアミノ酸配列を持つため異なる特異性を有し、そのレパートリーは 10^6 — 10^8 にも及ぶと言われる。動物を目的の抗原で適切に免疫することにより、その抗原決定基（鍵；エピトープ）に相補的な結合部位（鍵穴；パラトープ）を保有する抗体の生合成を誘導することができる。安定性に優れるため酵素や蛍光色素による標識などの化学修飾も容易で、ハイブリドーマ法によりクローン化された均質な分子集団、すなわちモノクローナル抗体として大量かつ継続的に調製することもできる。こうした数多くの利点ゆえに、抗体は分子認識システムの構築において理想的な機能単位として古くから重用され、混合物からの特定物質の精製や免疫測定法における分析試薬として必須の役割を果たしてきた。特定の疾患に関連する抗原決定基を認識するヒト型モノクローナル抗体が“抗体医薬”として有用であることも、今や実証済みである。

抗体のタンパク質工学、すなわち“抗体工学”は、1980年代末以来、抗体医薬としてのヒト型抗体の効率的な作成を指向しつつ発展を遂げてきた。初期の代表的な成果としてはマウス/ヒトキメラ抗体やモザイク（ヒト化）抗体の調製が挙げられる。標的抗原でマウスを免疫して作成した抗原特異的マウス抗体分子のうち、ヒトに投与した際に免疫原性を示す部分構造（定常部や、可変部内のフレームワーク領域）を、遺伝子レベルの分断と再結合によりヒト抗体分子の部分構造に置換して、副作用の少ない変異抗体分子種を作製するものである。さらに、1990年代初頭、英国 Medical Research Council と米国 Scripps Research Institute の研究グループが相次いで繊維状バクテリオファージ粒子への提示を活用する抗体ライブラリー法を発表した。様々な抗原に対する多様な変異抗体分子種を一挙に、しかも迅速に創製することを可能とする画期的な戦略である。遺伝子操作によりランダムな変異を導入した抗体フラグメント（一本鎖 Fv フラグメント又は Fab）の分子集団を創り、その中から“偶然に”優れた機能を獲得した新分子種（クローン）を選択し単離していく。単離されたごく微量のクローンの増量を容易にするために、抗体フラグメントをファージ粒子上に提示する手法を利用する。目的抗原で動物を免疫するステップが省略できるため、従来法では作製が困難であったヒト型抗体を迅速に得ることが可能である。また、動物の免疫が困難な物質（毒物や錯体など）や免疫原性の低い抗原（イディオトープなど）に対する抗体の調製にも有効で、抗体医薬の創製のみならず分析技術の革新にもつながるものと期待さ

^a神戸薬科大学（〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4-19-1）、^b東北大学病院薬剤部（〒980-8574 仙台市青葉区星稜町1-1）、^c東北大学大学院薬学研究科（〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉）

*e-mail: no-kobay@kobepharm-u.ac.jp

日本薬学会第126年会シンポジウム S23 序文

れている。

抗体工学の基本戦略の開発から15年以上が経過した現在、本法による変異抗体の受注生産に関する広告も目にするようになってきている。その特性を活かしたライフサイエンス研究への応用を模索する時期が到来した感もある。その一方で、従来の“ハイブリドーマ抗体”と比べて真に遜色のない抗体を提供する方法として定着するためには、なお研究の継続が必要と思われる。解決すべき課題の一例として、高親和力化が挙げられよう。われわれオーガナイザーの専門領域である臨床化学分析では、低分子抗原（ハプテン）の高感度測定が重要な課題であるが、ライブラリーから得られる変異抗ハプテン抗体の親和力は、親和定数 (K_a) にして $\sim 10^8$ l/mol に留まることが多い。超高感度免疫測定法の確立には、 $K_a > 10^{10}$ l/mol であることが条件となる。現状よりも効率がよく、しかも確実な affinity maturation の方法論が切望される。より多様性に富む抗体ライブラリーの作製法についても新機軸が望まれる。わが国における抗体工学研究は欧米のあとを追う形でス

タートしたが、抗体医薬開発の活況も相まって、近年目覚ましく進展している。上述の課題の解決にも、主導的な役割を果たし得るものと期待される。

こうした観点から、日本薬学会第126年会において“抗体工学が推進する精密分子認識の新たな展開”と題するシンポジウムを開催し、本領域で活躍中のシンポジストに話題を提供して頂いた。この“誌上シンポジウム”は、当日の講演内容を総説としてまとめたものである。抗体ライブラリー作製の最新の手法や医薬品開発、生体成分の超微量モニタリングへの応用などとともに、抗体工学の原理や現況についての概説も含まれている。新たにこの領域に取り組む読者にとっても有用な総説集であるものと期待している。

末筆ながら、上記シンポジウムにおいて貴重なご講演を賜り、本“誌上シンポジウム”総説の執筆をご快諾下さいましたシンポジストの皆様、伊藤邦彦先生、上田 宏先生、太田邦史先生、藤井郁雄先生（講演順）にこの場を借りて厚くお礼申し上げます。