
【演題 5】

創薬のための抗体工学技術開発

中外製薬株式会社 研究本部 タンパク質科学研究部
部長 小西 博子（こにし ひろこ）

勤務先：

中外製薬株式会社 研究本部 バイオ医薬研究部
〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1-135

学歴・職歴：

1998年 大阪大学薬学部 卒業
2000年 大阪大学大学院薬学研究科 博士前期課程修了（修士）
2000年 中外製薬株式会社 入社
2019年 中外製薬株式会社 研究本部 バイオ医薬研究部長
2021年 中外製薬株式会社 中外製薬株式会社 研究本部 タンパク質科学研究部部長

要 旨

1990年代後半から現在に至るまで数多くの抗体医薬品が研究開発され、既に70品目を超える医薬品が承認されている。更に近年ではバイオシミラーの承認数も増加している。抗体は医療への貢献が引き続き期待されるモダリティであるといえる。

抗体が医薬品モダリティとして発展した背景の一つに、抗体分子に本来備わっている特性が医薬品として有利であったことが挙げられる。抗体分子は可変領域を介して標的分子に高い特異性と親和性をもって結合することができ、また長い血中滞留性を発揮し、更にはタンパク質としては比較的高い安定性を有することが多い。これら特徴を活かし創製されたのがトシリズマブであり、中外製薬(株)における第一世代抗体医薬品となる。しかしながら、抗体本来の特性を活かすことのみで狙える標的分子は限られており、それ故に有望な標的分子に対しては熾烈な研究開発競争が展開されている。また、抗体分子創出・改変から製造に至るまでこの領域における技術開発は日進月歩で進んでおり、一度確立された技術は速やかに普及し一般化される。一般化した技術を利用して抗体医薬品を創製しても、競合品との差別化において困難が生じるであろうことは想像に難くない。このような状況下、競合優位性のある価値の高い抗体医薬品を創製し世界の医療と人々の健康に貢献し続けるためには、新たな標的分子を見出す、もしくは従来技術では達成し得ない価値を独自のアイデアによって生み出し続ける必要がある。本講演では抗体医薬品の特性改良・機能付加に関する技術の進歩に関して、中外製薬での実例として以下の抗体技術の概要説明および関連データを紹介したい。

血液中に多く存在する IgG 抗体は、血管内皮細胞などの細胞に取り込まれてもエンドソームで胎児性 Fc 受容体 (FcRn) に結合することにより血液中に汲み出される。そのため、他のタンパク質に比べて長い血中滞留性を示す。しかし、標的が受容体などの膜型抗原の場合、抗体は抗原に結合し細胞内に取り込まれると、膜型抗原との複合体のままライソソームに移行し分解される。また、サイトカインなどの可溶性抗原を標的とした場合、抗原に結合した抗体は可溶性複合体の状態で FcRn に結合して血液中に汲み出されるため、ライソソームで分解されるはずの抗原が血液中に蓄積してしまう。そのため、抗原の作用を長期間阻害するためには大量の抗体を投与する必要がある。これら課題を解決するため、中外製薬は抗体可変領域のエンジニアリングにより pH 依存的に抗原に結合する抗体を創製した。中性 pH である血液中では抗原に結合し、血液に比べて酸性 pH であるエンドソームでは抗原からかい離することにより、抗原のみがライソソームに移行・分解され、抗体は汲み出されて血液中の抗原に結合して作用を発揮することができる。これの応用として、可変領域の pH 依存的抗原結合に、抗原・抗体複合体を細胞内に積極的に取り込ませる独自技術を組み合わせることにより抗原の分解速度を加速させる技術も確立した。これらの技術は幅広い創薬への応用が期待でき、複数の開発プロジェクトを進行している。

バイスペシフィック抗体は一分子の IgG 抗体が 2 つの異なる抗原結合部位を有し、2 種類の異なる抗原と結合できる抗体である。バイスペシフィック抗体は様々な創薬への応用が考えられるものの、その構造の複雑さにより生産上の課題が多く IgG 分子形としての遺伝

子組換え型薬剤は創製が困難であった。中外製薬はバイスペシフィック抗体の工業生産を可能とする独自の抗体工学技術を確立し、活性化凝固第 IX 因子と第 X 因子を標的とする二重特異性抗体エミシズマブの上市を実現した。この技術を更に進化させた第二世代バイスペシフィック抗体技術、またバイスペシフィック抗体技術を応用した活性増強技術も確立し、これらを応用した複数のプロジェクトを進行している。

上記技術に加え、病態微小環境に応答する抗体技術等、幾つかの事例を紹介したいと考えている。

