

特別講演

主催 埼玉医科大学 生化学教室, 後援 埼玉医科大学 卒後教育委員会

平成20年2月29日 於 埼玉医科大学 第四講堂

ファージディスプレイとヒト抗体エンジニアリング
～今話題の抗体医薬の基礎～

杉村 和久

(鹿児島大学 工学部 生体工学科)

抗体は生命が40億年かけて進化させた最高の生体防御分子であるにもかかわらずヒトの治療薬としてほとんど利用されてこなかった。その理由は、マウス抗体は作れるがヒト抗体を造る技術がなかったことによる。しかし最近、ヒト抗体遺伝子を有するマウスやヒト抗体を表面に提示するバクテリオファージライブラリーの利用ができるようになり、キメラ抗体でもヒト型化抗体でもなく、完全ヒト抗体を抗体医薬とする開発研究が急進展するとともにプロテオミクスへの革新的な応用技術開発が試みられている。私どもは1995年からバクテリオファージを用いたファージディスプレイの研究を開始し、その後ヒト抗体ライブラリーを用いた抗体医薬の開発研究を進めており、本稿では特にファージディスプレイライブラリーを中心に、その革新性、私どもの経験したヒト抗体エンジニアリングについて紹介し、最新の抗体医薬開発の現状まで言及する。

ヒトゲノム解析が終了し、疾病における標的分子の上限が予測可能な現在、国際的にはこの領域の重要性から欧米の挑戦はすさまじい状況となっている。本稿では抗体医薬の詳細については概説しなかったが、抗TNF抗体や抗IL-6受容体抗体による慢性関節リウマチでの素晴らしい成果は注目されている。完全ヒト抗体医薬開発はこの2～3年の間で急展開しており、前臨床試験を含めると既に100以上の抗体医薬の開発が進行している。

抗体医薬は、分子標的医療であるため、原因分子が明らかになっておれば、確実にその生命を救うことができる。癌のオーダーメイド医療への貢献が期待されるとともに数千万人が対象となる疾病に対する抗体医薬の貢献は計り知れない。さらに、利潤追求できないために民間企業では医薬品開発の対象にもされない数々の疾病もある。2002年12月のSan Diegoで開

かれた抗体エンジニアリングの会議では、米国政府が主導してバイオテロ対策のためのヒト抗体エンジニアリングのベンチャーを立ち上げ、バイオテロに対応したことが知られている。抗体医薬は分子標的医療の典型でもあり、国際的な抗体医薬開発の勢いは標的分子がある限り続くと思われる。

参考資料

- O' Brien P, et al. Antibody Phage Display-Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Vol. 178 (Humana Press Inc, 2002).
- R Kontermann & S Dübel, Antibody Engineering, Springer Lab Manuals (Springer, 2001).
- C Barbas, et al. Phage Display: Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001).
- 杉村和久, 伊東祐二, 本格化する抗体医療: 抗体エンジニアリングと抗体医療のすべて, バイオベンチャー, 2002;2(4):28.
- 杉村和久, 橋口周平, 伊東祐二, ファージディスプレイ法 Molecular Medicine, 2003;40(10):1150.
- Ig L-chain Shuffling for Affinity Maturation of Phage Library-derived Human Anti-human MCP-1 Antibody Blocking its Chemotactic Activity, Keisuke Yoshinaga, Miyuki Matsumoto, Masaharu Torikai, Kazuki Sugyo, Saori Kuroki,¹Kentaro Nogami, Ryo Matsumoto, Shuhei Hashiguchi, Yuji Ito, Toshihiro Nakashima, and Kazuhisa Sugimura, J. Biochem. in press (2008)
- Immunoreactivity of Phage Library-derived Human Single-chain Antibodies to Amyloid Beta Conformers *In vitro*, Tomoki Yoshihara, Sho Takiguchi, Akifumi Kyuno, Koichi Tanaka, Sayaka Kuba, Shuhei Hashiguchi, Yuji Ito, Tadafumi Hashimoto, Takeshi Iwatsubo, Shinichiro Tsuyama,

- Toshihiro Nakashima, and Kazuhisa Sugimura , J. Biochem. in press (2008)
- Takayuki Hamasaki, Shunsuke Uchida, Tomoki Yoshihara, Shuhei Hashiguchi, Yuji Ito, Kazuhisa Sugimura, Biopanning of antibody-phage clones using immunoplates coated with gel slices of electrophoresis: Immunogel-biopanning, Biol. Pharm. Bull. 2007;30:1361-4.
 - 橋口周平, 吉原智樹, 杉村和久, 抗体医薬の現状と未来, 低分子化抗体: ヒト抗体と小分子医薬品の間をつなぐ, 細胞工学, 2007;26:263-7.
 - 旭由香里, 伊東祐二, 橋口周平, 杉村和久, 第7章 ヒト抗体をディスプレイするバクテリオファージ: 抗体ファージライブラリー, 抗体実験マニュアル, 実験医学, 印刷中, 2008
- (文責 杉村和久, 穂苅茂)