

ペプチドによる新規ヒト抗体の検出・精製法の開発

育成研究：JSTイノベーションサテライト宮崎 平成18年度採択課題
「制御型ヒト抗体結合ペプチドによる抗体の検出、精製技術の開発」

代表研究者：鹿児島大学大学院理工学研究科生命化学専攻
教授 伊東祐二



■ 研究概要

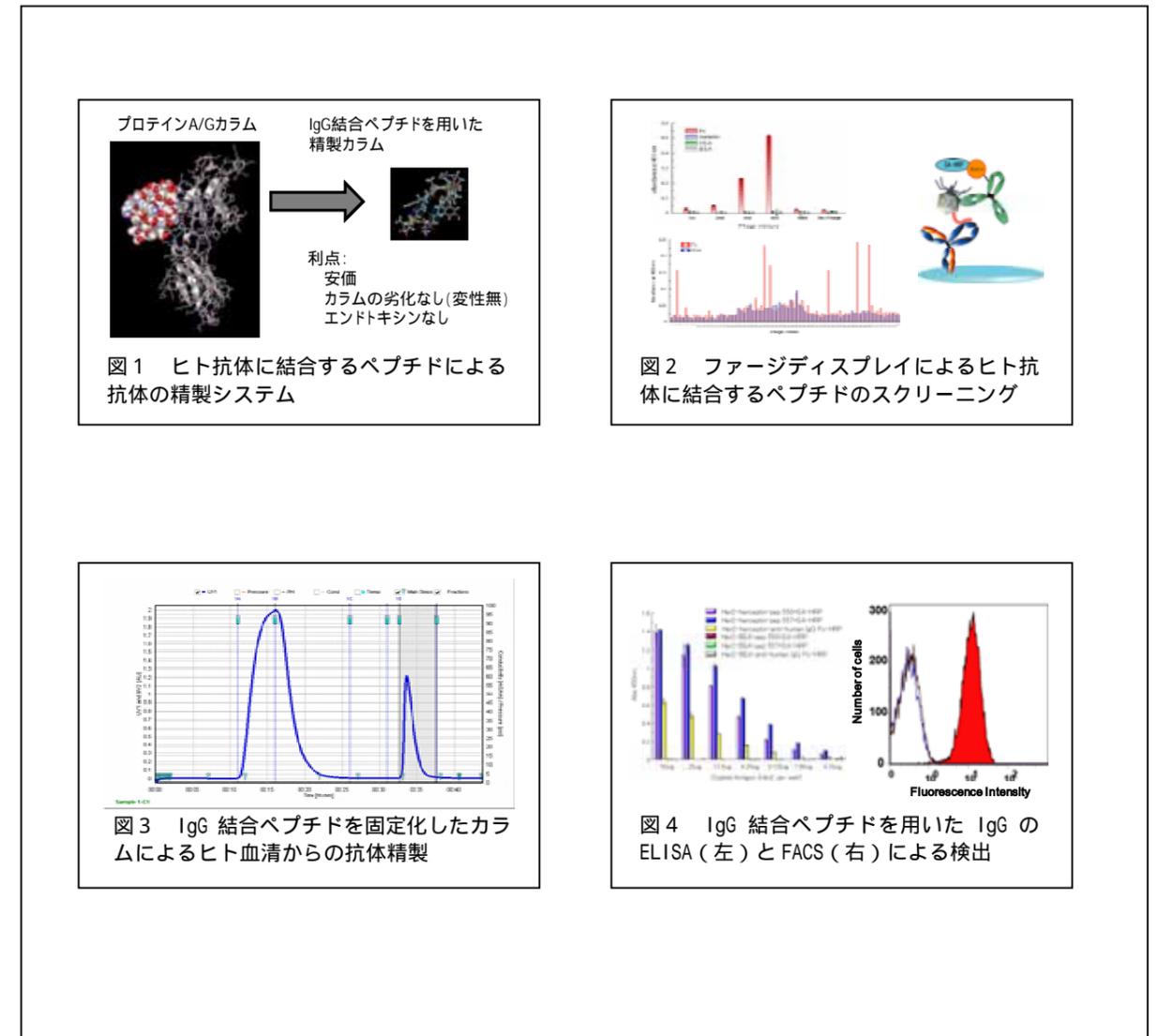
ガン治療などにおいて極めて高い有効性を示す抗体医薬が注目されている。この医療抗体の精製にはプロテイン A 等のタンパク性のアフィニティリガンドが用いられているが、本研究は、より安価で効率的な抗体精製法を、その検出法と合わせ、抗体特異的な低分子ペプチドを用いた新規な方法で確立した。

■ 研究内容、研究成果

タンパク質機能を模倣する低分子ペプチドをデザインすることができれば、高価なタンパク質製造コストの問題を解決できるだけでなく、医薬品や産業的なリガンドへの更なる応用を広げることができる。最大の問題は、そのような機能を有するペプチドをどのようにデザインするかである。我々の研究の技術的な特徴は、模倣しようとするタンパク質の構造に執着せず、極めて大きなランダムな配列を有するペプチドライブラリから、そのような機能をもつペプチドを選別できることである。本研究では、この技術を使って、IgG (イムノグロブリン G) 結合タンパク質であるプロテイン A の機能を模倣したペプチドならびに IgA (イムノグロブリン A) 抗体に特異的に結合するペプチドを単離し、そのペプチドの改良を通して、IgG、IgA の精製システムさらには検出法の確立を行った。特に IgG に関しては、タイプ と の 2 種の IgG 結合ペプチドを単離した。タイプ は、IgG の正常な構造に結合するペプチドで、このペプチドの固定化カラムは、血清からの IgG の精製をプロテイン A カラムとほぼ同様な収率と高い純度で行うことを可能にした。さらにまた、このペプチドを用いることで、従来、IgG のみならず一般的な抗体の検出法として用いられてきた、いわゆる 2 次抗体 (抗 IgG 抗体) の代用として、ペプチド試薬を用いた抗体の検出を可能にした。一方、もう一方のタイプ の IgG 結合ペプチドは、正常な IgG の構造を認識せずに、酸性処理によって精製する特殊な構造の IgG を認識した。このような特殊な IgG 構造体は、極めて凝集を引き起こしやすい性質を持ち、この構造体を認識するペプチドは、抗体製剤の品質評価や凝集成分の除去への応用が期待される。一方、IgA は現在抗体医薬として利用はされていないが、将来的な抗体医薬への応用も期待できる。従来、IgA の精製には複雑な精製工程は必要であったが、IgA 特異的なペプチドによる極めて特異的かつ簡便な IgA の精製システムの確立へ向けた基盤も構築した。このようなペプチドによる抗体の精製技術は、従来法と比べ、完全な化学合成での結合リガンドの調製が可能であり、バクテリア由来成分の混入等の心配のない、高い安全性をもつ精製システムを提案できる。

■ 今後の展開、将来の展望

本研究で確立したペプチドによる IgG の精製システムは、もちろん抗体医薬の生産プロセスにおける精製システムを改変するために、検討を行ったものであるが、一般的に研究のレベルで用いるヒト抗体の精製にも利用できる。現在 IgG の精製におけるプロテイン A のシェアは圧倒的であり、急速な市場の開拓は困難であるが、試薬レベルの製品化を通して、その利便性の浸透を図っていききたい。一方、酸性処理によって生じる特殊な構造を認識するペプチドについては、特に抗体医薬の品質管理に興味を持つ研究所、製薬メーカーとの連携をさらに進めて行くことで、より安全な抗体医薬の供給に向けた事業を展開していきたい。IgA の精製システムの確立については、本事業の共同研究先と積極的に推進する予定であるが、IgA の抗体医薬化に興味を持つ企業からの積極的な御提案をお待ちしている。



■ 研究体制

- ◆ 代表研究者
鹿児島大学大学院 理工学研究科 生命化学専攻 教授 伊東 祐二
- ◆ 研究者
杉村 和久(鹿児島大学) 橋口 周平(鹿児島大学) ソニ プリティ プリジラル(JST 研究員)
畠中 孝彰(JST 研究員) 梶 幸也香(JST 研究員)
南部 由利(大塚化学(株)) 林 直広(大塚化学(株)) 朝井 洋明(大塚化学(株))
- ◆ 共同研究機関
大塚化学(株)

■ 研究期間

平成19年4月 ~ 平成22年3月