

研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : 田辺三菱製薬 (株)

研究責任者 : 三重大学 吉村 哲郎

研究開発課題名 : 組換えプロテオリポソームを利用した抗体取得技術の開発

1. 研究開発の目的

膜内配向性と高次構造を保って膜タンパク質を再構成できる組換えプロテオリポソーム技術と試験管内で抗体を作製する手法を組み合わせ、創薬標的として期待される複数回膜貫通型タンパク質に対する特異抗体の効率的取得技術を開発する。モデル系として、機能既知のGタンパク質共役型受容体をターゲットとして選択し、*in vitro* 抗体スクリーニング技術と組み合わせ、膜タンパク質細胞外領域に対してのみ特異的に結合する抗体を取得する。また、得られた抗体の機能評価を行い、リガンド中和活性やアゴニスト活性など機能的にも作用する抗体が得られるか否かについて検証する。

2. 研究開発の概要

①成果

モデル系として、機能既知のGタンパク質共役型受容体2種を別々に抗体調製のターゲットとして選択し、多重層リポソーム及び巨大一枚膜リポソームにそれぞれの受容体を発現させた。これらを用いて、*in vitro* 抗体スクリーニング技術により、両ターゲットに対して特異的に結合する抗体を複数取得した。それらはいずれも異なるアミノ酸配列を有する抗体分子であった。抗体のターゲットに対する結合評価は、新規 ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent assay) 法により行った。

②今後の展開

共同研究により、本技術が産業レベルで応用可能かを検討継続する予定である。以下で進めるかどうかの方針を固めたい。(1) 今回用いた抗体取得手法の最適化、(2) 今回取得した抗体の機能アッセイ、(3) 別の膜蛋白質を用いた場合の抗体取得、(4) 今回用いた *in vitro* 抗体スクリーニング技術以外の試験管内抗体取得技術と組換えプロテオリポソーム技術の融合可能性検討。

3. 総合所見

概ね期待通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

従来、取得が困難であったGPCRに対する抗体の作製法確立に成功したことが高く評価できる。抗体医薬開発へのインパクトは大きく、波及効果も高いと思われる。

生理的条件下で機能を発揮する抗体が得られることを確認して、実用化への研究展開が期待される。