

スーパー抗体酵素：抗体の性質を維持しながら、抗原を特異的に分解する機能を持つ高性能分子

Antigenase: Super Catalytic Antibody

- 免疫チェックポイント剤の標的であるPD-1に結合・分解する抗体酵素分子を開発
- ピロリ菌、インフルエンザ、エイズ、リウマチ、アレルギー等についても同様の機能を有する分子を開発
- マウスの試験で、抗腫瘍効果およびインフルエンザの感染抑制効果を確認

【技術の概要】

抗体軽鎖を一つの分子として単独に取り扱うことにより、完全抗体の形ではマスクされていた抗原分解活性が存在することを見出した。スーパー抗体酵素と命名した当該軽鎖は、単独で標的タンパク質と特異的に結合し天然酵素に近い活性で分解する。

注) 本技術の詳細については右記URLをご参照ください <http://www.jst.go.jp/chizai/news/biojapan2017.html>

抗原認識部位
抗体軽鎖
抗原分解活性がマスクされている
抗体の基本構造

スーパー抗体酵素
抗原分解活性を持つ抗体鎖

狙撃兵のようにウイルスや細菌のタンパク質、がん細胞などに発現しているがん抗原など、標的となるタンパク質を狙い通り打ち落とすことができる画期的な分子である。

＜開発した抗体酵素群の標的(例)＞
1) ヒト型
インフルエンザ(22F6, 23D4m)、PD-1、狂犬病ウイルス
2) マウス型
HIV gp41、Chemokine receptor type 5、TNF- α 、Hemagglutinine、ピロリ菌由来ウレアーゼ

＜インフルエンザ感染抑制試験＞

Virus: 7000 PFU/mL
A / Hiroshima / 37 / 2001 (H1N1)
A / Hiroshima / 71 / 2001 (H3N2)
Antigenase: 500 mg/mL
Condition: 25 $^{\circ}$ C, 48hr

Balb/c, 雌, 6週齢
抗体酵素とウイルス混合
経鼻接種(50 μ L)

処理 感染 21日間経過観察
-2 0 2 4 20 21 (days)

抗体酵素なし
2匹死亡
Cont

抗体酵素あり
22F6

22F6クローンがウイルスの感染を抑制

＜PD-1ペプチドの分解試験(in vitro)＞

Clone 78 1-3rd

1st
2nd
3rd

7-MCA-GAISLAPKAIKESLRAE-K(DNP)
IKESLRAE-K(DNP)
7-MCA-GAISLAPKAIKAG

PD-1分子

100番目のグルタミンと101番目のイソロイシン間を切断(ニボルバムの抗原決定基内)

クローン78がPD-1ペプチドを分解

＜抗腫瘍効果＞

ES-2 [ヒト卵巣癌] 2.5×10^6 cells/mouse \times W15 LotA' 25.48 μ M
写真: 細胞移植後マウス写真

癌細胞移植後の腫瘍体積変動グラフ
ES-2細胞移植後4日より抗体酵素投与開始

○: PBS投与群 ●: 抗体酵素投与群

移植日 移植後15日目

抗体酵素投与群

移植15日目、W15クローン投与群の腫瘍体積は対照群の1/4程度

＜毒性試験(クローン#4)＞

投与による影響が認められた試験例なし

1) マウス単回投与急性毒性試験
経口・腹腔内・微静脈内投与(観察期間7日間)
静脈内投与(観察期間28日間)

2) マウス7日間反復投与毒性試験
尾静脈内投与(結果は下記)

反復尾静脈(8.3mg/kg/day)

生存率 3/3

概観、頭蓋腔、胸腔内、腹腔内、リンパ節のいずれでも異常所見は認められなかった

【想定される用途】

- 抗がん薬、抗ウイルス薬、抗菌薬、感染予防システム(抗体酵素固定化膜、抗体酵素散布装置)

【ライセンス可能な特許】

- 新規抗体酵素生産方法および新規抗体酵素(特許第4334931号)
- ヒトTNF- α に対する抗体酵素およびその利用(特許第4861019号)
- 抗がん剤(特許第5798199号、WO2013133253)
- ヘリコバクター・ピロリ菌のウレアーゼに対する抗体酵素、それをコードする遺伝子、その遺伝子が導入された形質転換体、及びそれらを利用したヘリコバクター・ピロリ菌感染患者の治療薬と感染予防剤(特許第4330947号)
- ケモカインレセプターCCR5のN末端領域に対する抗体酵素(特許第4777785号)
- インフルエンザウイルスのヘマグルチニンに対する抗体酵素(特許第4758148号)
- 抗ウイルス剤、抗体酵素、プライマーセット、ポリヌクレオチドの製造方法、および、ポリペプチドの製造方法(特許第5199516号、WO2011102517)
- 抗原ペプチドおよびその利用(特許第5187883号)
- ヒト抗体酵素およびその生産方法(特許第4829609号)
- ヒトIgEに対する抗体酵素およびその利用(特許第5058490号)
- ヒト抗体 κ 型軽鎖複合体含有組成物及びその製造方法(WO2015025786)

代表発明者:

宇田 泰三
九州大学 前客員教授
九州先端研 特別研究員
大分大学 客員教授

連絡先 : JST知的財産マネジメント推進部
ライセンス担当
phone: +81-3-5214-8486
e-mail: license@jst.go.jp