

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：糖鎖構造特異的単鎖抗体ライブラリーの構築

2. 研究代表者名：山口 陽子（東海大学工学部(糖鎖工学研究施設) 教授）

3. 研究概要

抗体産生の機構を生体外で達成できるファージディスプレイ法と人工糖脂質を活用して、各種糖鎖エピトープに特異的かつ高親和性で結合する単鎖抗体を単離し、糖鎖構造特異的・単鎖抗体ライブラリーの構築を目的とし、まずモデル糖鎖として mannotriose に結合する単鎖抗体の遺伝子の単離、タンパク質の発現・精製、結合性の解析の方法を確立した(成果をまとめた manuscript 2 報を Biochemistry で印刷中)。同様にして、Le^x、T 抗原、Tn 抗原、ガングリオシドに対する単鎖抗体の単離が進行中である。この過程を通して、単鎖抗体の単離・発現・精製をより効率的にするためのライブラリーと糖鎖抗原固定化の改良を進めた。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究は CREST 発足時に新たな課題として立ち上げたものであり、ゼロから方法論を組み立てて進めて来たため、当初は研究進展が危ぶまれたこともあった。糖鎖に対する単鎖抗体の作製は世界的に始まったところであり、この研究もその中で競合している。チーム会議がほぼ月に一回の頻度で行われており、熱心なチームの研究者の努力により研究計画からやや遅れてはいるが、研究は進展を始めた。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

研究代表者の論文は未だでていないが、通常の単クローン抗体作成法では出来難いマンノトリオースに対して高親和性を持つ単鎖抗体融合タンパク質を得た。これらの成果が2報の論文としてまとめられた。現状での到達点はあまり高くないが、ファージライブラリーの特性を生かした動物では産生できない特異的かつ高親和性の単鎖抗体が次々と作製できればインパクトのある研究成果となる。

4-3. 今後の研究に向けて

研究メンバーは化学的研究畑に片寄っているので、糖鎖生物学が理解できる研究者を参加させた方が良いと思われる。Fv 単体でのアフィニティーを正確に測ることが必要であり、そのためには E. coli にしても CHO にしても、Fv のみ(E. coli の場合は GST を切って)を発現させ KD 値を出すことが重要と思われる。

4-4. 戦略目標に向けての展望

対象とする糖鎖を的確にすることが重要である。動物では産生しないファージディスプレイの特性を生かした糖鎖抗体産生システムを構築し、その後臨床的に有用な抗体を簡便に得る、という研究の方向性を明確にして進める必要がある。研究は進みだしたが、まだまだ多くの改善すべき点がある。

4-5. 総合的評価

どうにか目標が見えて来ているが、今後は目標とする抗原を慎重に吟味して進めて欲しい。時間経過と費用効果の割には研究進展が遅々としているが、3グループがまとまって研究を進めている熱意は評価できる。ファージディスプレイ法で抗体を作る方法は重要であり、Fc との複合体として素晴らしい KD 値のものが一つとれたことは評価したい。