毒素を活用した機能性抗体の直交的探索

2015 年 12 月 10 日
於：JDBA フォーラム

東京薬科大学　生命科学部
腫瘍医科学研究室　福原武志

近年がん治療において抗体治療が適用されて奏功を呈している。さらに発展的には、従来の低分子化合物による知見を活かした抗体薬物架橋体（Antibody Drug Conjugate）の開発が推進されて臨床的に有望な事例も報告されている。開発における解決課題の一つとして、薬物と抗体の架橋リンカーを様々な観点から最適化することが課題として認識されている。一方で、薬物送達に好適な抗原そして最適な抗体を探索・開発する重要性についても大きな課題である。

我々の研究室では以前に、がんを標的化できる抗体を探索する目的でアデノウイルスや毒素を改変した探索プローブの開発を行い、これらの探索プローブとハイブリドーマ法を共役させた抗体スクリーニングから腫瘍を標的化する抗体を 1000 種類以上樹立している。抗原分子には創薬標的分子等も含まれており、この探索方法は有効であると考えている。特に ADC に資する薬物送達能を有する抗体を直交的に探索する目的で、毒素に抗体結合ドメインを融合した組換えイムノトキシンプローブを共役させた抗体スクリーニングを行ったところ、より低い確率ではあるが機能性抗体が選抜された。この組換え毒素タンパク質は、直交性（内在化活性）を有する機能性抗体の探索を可能とする。

この探索技術を発展的に応用し、がん微小環境の悪性化イベント（低酸素暴露や内皮間葉転換等）を担うがん間質細胞群を標的としたディファレンシャル機能性抗体スクリーニングも進めている。こうした機能性抗体の探索は、DNA/RNA の解析では得られない未知の分子標的、翻訳後修飾、分子間相互作用を捉えられる可能性を内包する。加えて、抗体をツールとした様々な実験を可能にして機能性抗体の探索を起点としたバイオロジーの探求へと導きうる。

本発表では、機能性抗体の徹底的な探索を可能とする「打ち出の小槌」のパイプラインを担うデバイス・機器開発の取り組みについても議論してみたい。