

# 次世代バイオ医薬品の高品質化に向けた 抗体医薬品の特性解析

SATテクノロジー・ショーケース2015

## ■ 抗体医薬品の特長と品質管理における問題点

抗体医薬品は、リウマチやがんなどに対する効果的な治療薬として、多くの患者に利用されている。商業的にも大きな成功を収めており、抗リウマチ薬であるヒュムラ(アズヴィ合同会社)の売上高は、2013年に100億ドル(約1兆円)を超えた。抗体医薬品は、結合標的に対する特異性が優れているという特長をもち、従来の低分子医薬品に比べて、副作用の発生を低く抑えることができる。しかし抗体は、生物由来のタンパク質(アミノ酸が連なった巨大な鎖状分子)であることから、低分子医薬品に比べて、物理化学的なストレスに弱く、多種類の化学的修飾を受け、製造・保存において様々な不純物を生じる。抗体医薬品の安全性を確保するためには、最終製造物に対して高度な品質基準を設け、その品質基準を満たすように製造・管理工程を改善していく必要がある。我々は、抗体医薬品の品質・安全性に影響を与える不純物の一つである凝集体に着目し、その発生メカニズムの解析を行っている。

## ■ 抗体医薬品の特性解析

### 1. 抗体の構造的特徴

IgG1は、医薬品として最も使用されている抗体の一種である。IgG1は、複数個の“ドメイン”と呼ばれる構造単位から構成され、6種類のドメインがそれぞれ2個ずつ、計12個のドメインから構成されている。種類の異なるドメインは、それぞれ異なる生物学的機能をもち、また物理化学的特性も大きく異なっている。我々は、これら特性の異なる各ドメインが、抗体全体の凝集反応にどのように関与するのかについて解析を行った。

### 2. 抗体ドメインの合成および特性解析

我々は、各ドメインの特性を詳細に解析するため、大腸菌の組換えタンパク質発現系を用いて、それぞれのドメイン(CH3、CH2、CL、CH1-CLダイマー)を個別に合成した。合成したドメインを広範な酸性溶液条件(pH 2-8、0-300 mM NaCl)に曝し、円偏光二色性スペクトルや動的光散乱などの解析法を用いて、ドメインごとの酸ストレスによる構造変化と凝集反応を解析した。

### 3. 各ドメインの構造安定性と凝集のしやすさ

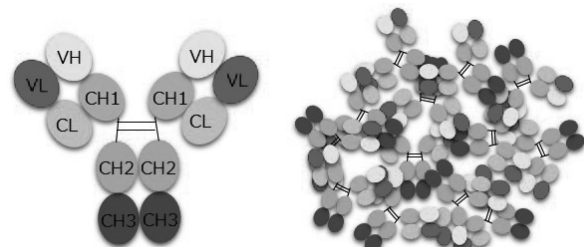
全てのドメインは、pH 3以下の溶液条件下において、酸ストレスによる構造変化(酸変性)を起こした。さらにCH3およびCH2では、酸変性状態において、溶液中の塩濃度増加に応じたさらなる構造変化が観測された。またCH3およびCH2では、酸変性状態において、塩濃度増加に伴っ

た凝集反応が観測され、CH3が最も大きな粒子径をもつ凝集体を形成した。これらの結果から、ドメインごとに抗体凝集に対する寄与が大きく異なっていることが明らかとなり、さらにそれぞれのドメインがどのような溶液条件下において、抗体凝集に関与し得るのかを把握することが可能となった。今後は、静的光散乱測定などの物理化学的解析法により、各ドメインのどのような物理化学的性質が凝集のしやすさの要因となっているのかを明らかにする。

## ■ バイオ医薬品の高品質化に向けて

抗体の各ドメインは、互いのアミノ酸配列の相同性は比較的低いものの、非常に類似した天然構造を有している。したがって本実験系は、天然構造や分子量の違いに起因する要因を排除し、凝集のしやすさに影響を与える、より普遍的なタンパク質的要因を導き出すことができると考えられる。

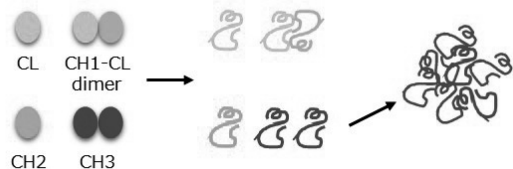
抗体をはじめとしたタンパク質の凝集メカニズムを解明することは、バイオ医薬品の品質・安全性確保のための製造・管理技術の向上と高効率化につながると考えられる。さらにそれら洗練された技術に基づいて、元来高価といわれるバイオ医薬品の低価格化に挑戦し、バイオ医薬品による効果的な治療を、より多くの患者が受けられる社会を実現させたいと考えている。



抗体ドメインの種類と位置関係

抗体凝集のイメージ

### 研究概要



①ドメインを個別に合成 ②構造変化の解析 ③凝集反応の解析

代表発表者 八析 清樹 (やげた せいき)  
所 属 東京大学 新領域創成科学研究科  
メディカルゲノム専攻  
問合せ先 〒305-0045 茨城県つくば市東 1-1-1  
(独)産業技術総合研究所 中央第 6  
TEL:029-861-6184 FAX:029-861-6194  
バイオメディカル研究部門内 本田研究室

■キーワード: (1) 抗体医薬  
(2) タンパク質凝集  
(3) タンパク質工学