

論文内容の要約

報告番号	乙 第2810号	氏名	大崎 智弘
博士論文名	癌関連抗原を標的とする高機能人工抗体の創製に関する研究		
<p>抗体医薬は、生体防御機構である免疫反応を利用した副作用の少ない治療薬であり、癌や自己免疫疾患などの難治性疾患分野を中心にその市場を拡大してきた。一方で、近年の抗体医薬品産業は標的抗原の枯渇や高い治療コストといった課題に直面しており、生産性や機能性に優れた人工抗体の開発が望まれている。本論文は、タンパク質の機能ドメインを人工抗体の構成単位と捉え、それらを連結することによって、癌関連抗原を標的とする高機能人工抗体を創製した研究成果をまとめたものである。</p> <p>本論文は全4章で構成した。</p> <p>序章では、抗体医薬の特徴や抗体医薬品産業が抱える課題、高機能人工抗体の創製に向けた抗体技術などの研究背景と本研究の目的について記述した。</p> <p>第1章では、まず、ヘテロ四量体を形成する短鎖ペプチドの性質を利用した新規タンパク質連結手法について述べた。その手法を用いて、癌関連抗原とリンパ球表面抗原をそれぞれ認識する2種の抗体断片を連結した二重特異性抗体を作製し、分子形状や標的分子結合性、癌細胞傷害性などを評価した結果について記述した。その中で、大腸菌発現系を用いて二重特異性抗体を調製できたこと、および作製した二重特異性抗体が癌細胞とリンパ球を架橋することにより優れた癌細胞傷害活性を発揮したことを述べた。さらに、本章の考察として、本手法が高機能人工抗体の微生物による安価かつ効率的な生産方法として有用であることを述べた。</p> <p>第2章では、微生物を用いた生産が容易である単ドメイン抗体と抗腫瘍活性を有するサイトカイン腫瘍壊死因子αとの融合タンパク質を作製し、その機能を評価した結果について記述した。その中で、融合抗体が大腸菌発現系により可溶性タンパク質として効率的に生産できたことを述べた。また、作製した融合抗体が標的癌細胞特異的な結合活性および腫瘍壊死因子αに由来する生物学的機能をもとに有していたことを述べた。さらに、本章の考察として、本融合抗体に関する分子設計の有用性ととも癌治療薬としての可能性を示すことができたことを述べた。</p> <p>第3章では、癌を標的とする高機能人工抗体の創製において、その機能単位として用いる抗体ドメインを新規に取得することを目的として、上皮増殖因子受容体特異的ラットモノクローナル抗体を作製し、その性質を調べた結果について記述した。その中で、ラット腸骨リンパ節法により、癌細胞上の標的分子を特異的に認識する2種のモノクローナル抗体を取得することができたことを述べた。また、作製した2種のモノクローナル抗体の抗原認識領域は、既存の抗体医薬品セツキシマブと重複しないことを述べた。</p> <p>本論文で記述した研究成果は、抗体を中心とするタンパク質工学研究に重要な知見を与えるとともに、癌を標的とする次世代型抗体医薬の創出に寄与することが期待できると考えている。</p>			