



千葉大学  
分子キラリティー研究センター

Molecular Chirality Research Center  
Chiba University

分子シグナル研究部門  
「生理機能と分子標的創薬」研究グループ  
平成 29 年度 第 3 回勉強会

開催日時： 平成 29 年 12 月 18 日 (月) 18:00~  
開催場所： 医学部本館 3 階 薬理学教室 図書室

ショートレクチャー

「毒素を用いて医薬品候補となる機能性抗体を探索する」  
順天堂大学大学院医学研究科 神経学講座 福原武志 先生

本研究グループでは主にキラル認識の生理機能変化の分子機序解明から疾患・病態との関連性を明らかにする中で、膜タンパク質を分子標的とするキラル化合物創生による創薬を目指しております。

今回は 2010 年に Stanford 大から帰国後、2016 年からは順天堂大学に異動され、現在当教室と共同研究を行っております福原先生を講師としてお迎えし、20 分程度のショートレクチャーに続き 20 分前後の討論をする中で、福原先生の得意とされます難治性疾患の診断・治療を志向した機能性抗体の探索についてお話し頂きます。ご関心をお持ちの方々のご参加を心よりお待ちしております。

分子シグナル研究部門	リーダー	理学研究院	村田武士
生理機能と分子標的創薬	研究グループ	医学研究院	安西尚彦
		医学研究院	橋本謙二
		医学研究院	降幡知巳 (内線 5162)
光免疫誘導非侵襲性医療	研究グループ	医学研究院	田村 裕
		医学研究院	菅波晃子
キラル分子化学研究部門	研究グループ	薬学研究院	根本哲宏

2017年12月18日

於:千葉大学医学部

順天堂大学 神経学

福原武志

抗体は、約 15 アミノ酸からなる構造を認識して免疫系と協調して作用する多様な生体分子である。多様性と構造特異性を有する抗体は、様々な研究分野の新知見を提供することとどまらず、医薬品としても有益に活用されている。

近年のがん治療において抗体療法は高い奏功率を呈しており、さらに薬物送達の特異度や副作用の低減を可能とする抗体薬物架橋体 (Antibody Drug Conjugate) も開発されている。また Zevalin のように抗 CD20 抗体は、In<sup>111</sup> や Y<sup>90</sup> の放射性同位体を架橋してセラノスティクス薬として臨床的に活用されており、抗体の特異性や足場としての有益性は十分に実証されている。

しかしながら根源的かつ永続的な課題として、有望な抗体を探索する方法に普遍性はなく、結局は想定する機能を反映する良いバイオアッセイにより探索する他ない。

我々のグループは以前に、難治がんの標的化を目的として、ADC 医薬に資する (薬物送達能を有する) 抗体を探索するアッセイ系を開発し、ジフテリア毒素を改変して抗体結合ドメインを融合したイムノキシンプローブを創生した<sup>1</sup>。細胞を免疫原として作成したハイブリドーマライブラリーと共役させ機能性抗体を探索したところ、凡そ 0.1 % の頻度で薬物送達活性を有する抗体を直接的に選抜可能となった。この探索技術を基盤に、がん微小環境の構成細胞あるいは血液脳関門を標的に機能性抗体の多次元スクリーニングを進めバイオロジーを追究している。

本セミナーでは、内皮細胞を免疫原として得られた機能性抗体 90G4 について、CD321 を抗原として遊走活性の高い内皮細胞へ薬物送達能を示すこと、また CD321 は炎症刺激や低酸素曝露によって局在変化や発現亢進する CD321 の新たな特性についても提示したい<sup>2</sup>。CD321 は新生腫瘍血管やリンパ球の組織内浸潤を制御する分子標的として重要であると考えており、抗体を用いた今後の治療実験を計画している。セラノスティクスに資する抗体の特性について議論できれば幸いです。

## References

1. Yamaguchi et al., 2014 BBRC (PMID:25450699)
2. Fukuhara et al., 2017 PLoS One (PMID:29028806)