

麹菌で抗体は生産できるか？

久田 博元

「抗体」という単語は日本人のほとんどが知っており、さらに抗体の機能は体内に侵入してくる微生物、ウイルス、毒素およびその他異物に対して防御するものである事も知られている。その高い認知率の背景には、花粉症を含むアレルギー疾患が一般的な病気となったこと、そしてマスメディアなどによる「抗体はアレルギー反応に関与する物質の一つである」との啓発活動が挙げられる。「遺伝子」に次いで「抗体」は一般社会に広まったキーワードかもしれない。そこで本稿では抗体に関する最近のトピックスを含めて紹介したい。

抗体というのはヒトの疾病防御機構である免疫に係るものであったが、その存在が示唆されたのは1900年前後の研究、たとえば北里柴三郎博士の血清療法や抗毒素の発見である。このように研究の歴史は長く、複雑なメカニズムも解明されてきたが、抗体の特徴を簡単に言ってしまうと、ある抗原（標的物質）にのみ特異的に結合する性質を有するものであると言える。この性質を利用して、基礎研究では微量物質の検出や精製へ、また臨床検査ではウイルス感染症の判定へ応用されており、すでに欠かせないものとなっている。また抗体を生産する免疫システムはヒトのみではなく、魚類から哺乳類までの脊椎動物に存在する事も明らかとなり、古典的なウサギを用いた抗体の受託生産のみならず、抗体生産細胞の受託開発も一般的となっている。

汎用化した技術は、関連する異分野に裾野を広げることが多いが、抗体は医薬品への応用が目覚ましい。いわゆる「抗体医薬」であるが、ユート・プレーン社の調査によると、2000年前後にはすでに幾つか上市されていたもののほとんど無名に近かった。ところが2008年時点においては世界での医薬品売上高上位20品目のうち5品目もランクインしており、今後も品目・シェアともに増大すると言われている。その理由としては、ゲノム抗体創薬と呼ばれる従来の創薬とは異なる方法論の実用化が挙げられる。疾病のメカニズムの解明は以前から行われており、もちろん関与する生体物質（標的物質）も明らかにされてきた。従来の有機合成では標的物質に結合する化合物が効率よくデザインあるいはスクリーニングできないことがあり、その場合には免疫のメカニズムを用いて標的物質に特異的に結合する抗体を作らせるという手法が用いられる。抗体の高い特異性を生かしていることから、確実な薬理効果があるにもかかわらず、副作用が極めて少ないと言ったメリットもある。標的物質が明らかとなっていれば、理論的には同じ方法でどんどん医薬シーズが出来ると言った、まさに夢のような手法である。

これまでメリットを述べてきたが、もちろん抗体医薬

にはデメリットもある。そもそも抗体生産にかかるコストが高く、さらには薬理効果を得るために大量の抗体投与が必要であることである。たとえばリュウマチ薬であるインフリキシマブは、1回の治療に2バイアル以上も点滴投与しなければならず、薬代のみで年間百万円以上必要となると言われている。そこでコストのかかる培養細胞から、大腸菌や酵母などの微生物を用いて安価に抗体医薬を生産する研究も行われており、特に大腸菌では比較的容易と言われている抗原結合に関与する部分（抗原認識領域）のみの生産研究がなされている。たとえば、FDAで認可されたリュウマチ薬であるセルトリズマブペゴルがある。

さて、他の宿主よりも数倍はタンパク質生産に優れていると言われるカビ、特に安全な醸造微生物である麹菌 (*Aspergillus oryzae*)²⁾を用いた抗体生産はどうであろうか？ 残念ながら酵母を遥かに超える生産性は得られていない³⁾。この要因の一つは、ヒト由来の抗体が少なくとも2本のポリペプチド鎖（重鎖と軽鎖）が正しい立体構造を形成しなければならない事である。ところで、20年ほど前にベルギーの研究グループにより、ラクダ科に属するラマなどが生産する抗体は重鎖のみで抗体が形成されていることが明らかにされている。この抗体の抗原認識領域は約10 kDa程度とヒト由来のものに比べて半分程度の大きさで、更に1本のポリペプチド鎖のみで構成されていることから、ヒト由来のものよりも安定性が遥かに高いことが知られている⁴⁾。この単純な構造で安定性の高い抗原認識領域は、麹菌の近縁種でも生産が可能であることが報告されている⁵⁾。

最新の知見では、ヒト由来の抗体であることと、そして抗体が全長で生産されることが必ずしも重要ではなく、むしろ生産させた抗原認識領域のみに化学修飾を加えることにより、より副作用の少なくして高機能な医薬品とすることができると言われている。以上を勘案すると近い将来、麹菌で生産した抗体医薬が市場を席巻するといったこともあながち夢ではないであろう。

- 1) 黒田ら：生物工学, **86**, 390 (2008).
- 2) Bando, H. *et al.*: Japan Patent Kokai 2009-296958 (2009.12.24).
- 3) Lehmebeck, J. *et al.*: Japan Patent Kokai 2007-535913 (2007.12.13).
- 4) 萩原：Bioindustry, **25**, 15 (2008).
- 5) Joosten, V. *et al.*: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **66**, 384 (2005).