

2020年7月28日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部
東京大学大学院工学系研究科
科学技術振興機構

温度制御による抗体医薬品の精製方法を開発 —抗体医薬品の活性維持・精製コスト削減—

慶應義塾大学薬学部は、東京大学大学院工学系研究科との共同研究により、温度変化のみで抗体医薬品を精製する技術を開発しました。これは慶應義塾大学薬学部の長瀬健一准教授、金澤秀子教授、東京大学大学院工学系研究科の秋元文准教授を中心とする研究グループの、科学技術振興機構（JST）先端計測分析技術・機器開発プログラムにおける研究成果です。

抗体医薬品は、生体内の標的分子に特異的に作用するため、副作用が少ない効果的な医薬品として注目を集めています。この抗体医薬品の製造工程において、抗体医薬品を不純物から精製する工程が重要となってきます。

本研究では、温度変化に応答して性質を変化させる機能性高分子を用いたカラムを開発しました。このカラムを用いることで抗体医薬品を特異的にカラムに吸着させ、カラムを冷却することで抗体医薬品をカラムから回収することで精製することに成功しました。

本研究で提案する抗体医薬品の分離精製法は、抗体医薬品の活性を維持するだけでなく抗体医薬品の製造工程における分離精製のコストを大幅に低減できる可能性があり、抗体医薬品の薬価を低減できる可能性が期待できます。

本研究成果は、2020年7月27日（英国時間）に国際学術誌『Scientific Reports』（オンライン）に掲載されました。

1. 研究のポイント

- ・抗体医薬品を特異的に吸着する機能性高分子を用いた精製カラムを開発
- ・抗体医薬品の活性を維持する温和な条件で抗体を精製可能
- ・低コストでの分離精製による抗体医薬品の薬価低減の可能性

2. 研究の背景

抗体医薬品は、生体内の標的分子に特異的に作用するため、副作用が少ない効果的な医薬品として注目を集めています。この抗体医薬品の製造工程では、精製工程が重要です。通常、抗体医薬品の精製は、プロテインAという抗体を特異的に認識するタンパク質を用いたアフィニティークロマトグラフィー^{a)}による分離法、イオン性官能基^{b)}を用いたイオン交換クロマトグラフィー^{c)}による分離法により行われています。これらの分離精製方法は、アフィニティークロマトグラフィーのカラムからプロテインAの流出によるコンタミネーションや、低pH、高塩濃度の水溶液を用いることによる抗体医薬品の活性低下の可能性がわずかながらありました。また、これらの精製工程は抗体医薬品の製造コストのうち大きな割合を占めており、抗体医薬品の価格を引き上げる一因となっていました。

3. 研究の内容・成果

本研究では、抗体医薬品を選択的に吸着させる機能性高分子を用いた分離精製用カラムを開発しました。外部温度に応答して性質を変化させる高分子に酸性官能基^{b)}、疎水性官能基^{b)}を適切な比率で導入することで、抗体医薬品を選択的に吸着、解離させる分離精製カラムを開発しました(図1)。このカラムを用いて、抗体医薬品の製造工程で不純物として混入するアルブミン^{d)}やハイブリドーマ細胞培養液^{e)}の成分から抗体医薬品を温度制御のみで精製することに成功しました(図2)。本研究の抗体医薬品の分離精製法は、従来の分離精製で用いていたプロテインAや低pH、高塩濃度の水溶液を用いずに、抗体医薬品の活性を維持した低コストでの分離精製が可能であるため、抗体医薬品の薬価低減の可能性が期待できます。

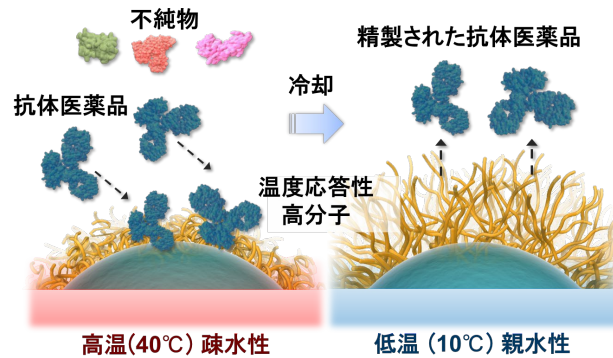


図1 機能性高分子を用いた抗体医薬品精製カラムの概念図

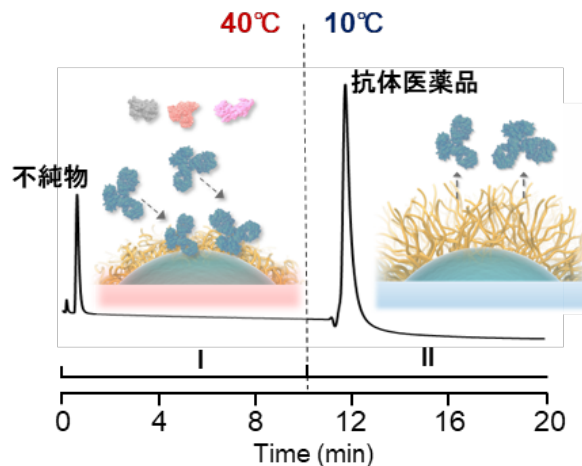


図2 カラムを用いた抗体医薬品と不純物の温度制御による分離精製

【用語解説】

- アフィニティークロマトグラフィー：酵素と基質、抗体と抗原のような特異的相互作用を利用して化学物質や酵素、抗体を分離する方法
- 官能基：有機化合物の特性の原因となるような原子団
- イオン交換クロマトグラフィー：電荷の違いを利用してタンパク質、アミノ酸などを分離する方法
- アルブミン：細胞培養液に多く含まれているタンパク質
- ハイブリドーマ細胞培養液：抗体を産生する細胞の培養液

<原論文情報>

Kenichi Nagase*(*責任著者), Saki Ishii, Koji Ikeda, Sota Yamada, Daiju Ichikawa, Aya Mizutani Akimoto, Yutaka Hattori, and Hideko Kanazawa

Antibody drug separation using thermoresponsive anionic polymer brush modified beads with optimised electrostatic and hydrophobic interactions. 『Scientific Reports』 (2020)

DOI: 10.1038/s41598-020-68707-7

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、大学記者会（東京大学）、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

- ・慶應義塾大学薬学部 創薬物理化学講座 准教授 長瀬 健一（ながせ けんいち）
- ・東京大学大学院 工学系研究科 マテリアル工学専攻 准教授 秋元 文（あきもと あや）

【本リリースの発信元】

- ・慶應義塾広報室（豊田）
- ・東京大学大学院工学系研究科広報室（丸川）
- ・科学技術振興機構広報課

【JST 事業に関すること】

- ・科学技術振興機構 産学連携展開部 先端計測グループ
中村 宏（なかむら ひろし）