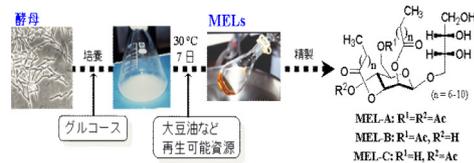


# 抗ガン剤、バイオメディカル材料などの開発に欠かせない抗体酵母を利用して大豆油から作ったバイオサーファクタント(注1)を基に分離・精製する画期的なリガンド(注2)物質を開発

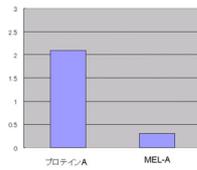
医薬品開発、医療、バイオ研究などの分野で需要が高まる抗体(注3)の分離技術。

これまで主流だったタンパク質系リガンドの短所(高価、限定的な機能、扱いの難しさ)を克服し、取って代わる可能性を持つ、生体由来の糖脂質を用いた新しい抗体分離技術。



(図1) 本研究で用いたバイオサーファクタント、マンノシル・エスリトールリピッド(MEL)の生産プロセス。MELにはA、B、Cの種類がある。

- これまで広く使われてきたタンパク質系リガンド、プロテインAは100万円/kg。本研究で開発したBSリガンドは、数千円~数万円/kg(1/100程度の低コスト化)とコスト面で非常に優れています。
- 本研究で開発したBSリガンドは、酵母を利用して大豆油から作ります。このリガンドを用いた抗体分離装置により、免疫抗体の一種であるIgGの効率的な分離に成功しています。



(図2) カラムを用いた抗体分離性能の比較 (図3) 抗体(免疫グロブリン)の基本構造

## 競合技術への強み

	コスト (1kgあたり)	IgGの結合量	振脱性 (IgA・IgMを分離)	溶出条件
(1) プロテインA (タンパク質系リガンド)	× 100万円	◎ (2)より結合量は大きい	× 分離できない	強酸性
(2) MEL-A(本研究で開発したBSリガンド)	◎ 数千円~数万円	○ (1)の約1/7	○ 分離できる	中性 温和

▲タンパク質系リガンドと本研究で開発したBSリガンドとの比較表

① **圧倒的な低コスト**：プロテインAの価格(100万円/kg)と比べ、圧倒的に安価(数千円~数万円/kg)なので、抗体の製造コスト引き下げに貢献できる可能性があります。

② **多くの抗体に対応**：BSリガンドは、プロテインAなどのタンパク質系リガンドとは結合部位が違います。図3は抗体の基本構造ですが、タンパク質系リガンドのプロテインAは、図のFcで抗体と結合します。それに対してBSリガンドは、F(ab)<sub>2</sub>サイトで抗体と結合します。他クラスの抗体(IgM・IgA)は、構造上Fcを結合に使えないので、プロテインAでは分離することができませんが、BSリガンドは抗体のF(ab)<sub>2</sub>サイトと結合するのでIgM・IgAも分離することができます。(図3. 参照)

③ **扱いやすさ**：BSリガンドはタンパク質系リガンドのように抗原性の懸念(精製した製品中に残留し、ヒトの体内で抗原抗体反応を起す)がないばかりでなく、有機溶媒を用いても活性を失うこともないので、扱いが大変容易です。

## ここがポイント

体内の免疫システムにおいて重要な役割を担っている抗体は、抗ガン剤などの医薬品や血漿交換等に用いるバイオメディカル材料、機能性食品など幅広い分野で、需要が拡大し2010年には6兆円の市場規模と予測されています。抗体の分離にはこれまでプロテインAというタンパク質系のリガンドが広く用いられていましたが、プロテインAは非常に高価である上、IgAやIgM、IgY(注5)といった抗体の分離には使えないという短所があります。私たちは、酵母を利用して大豆油から作ったバイオサーファクタントであるマンノシル・エスリトールリピッド(MEL)という糖脂質が、抗体に親和性を示すことを発見し、これを新しいコンセプトのリガンドとして利用する研究を行いました。その結果、MEL-Aという糖脂質は、プロテインAに比べて約4倍もIgGとの親和性が高いこと、さらに、プロテインAがほとんど親和性を示さないIgA、IgMの他二ワトリの抗体であるIgYとも結合することを明らかにしました。こうした成果をもとに、MEL-Aを固定したカラム(注6)を開発し、IgGをプロテインAの約1/7の効率で分離することに成功しました。コストがプロテインAの

約100分の1程度ということを見ると、現時点でも十分対抗しうる技術と考えられます。

## ブレイクスルーへの道のり

2002年：産業技術総合研究所において、微生物由来のバイオサーファクタント(BS)に関する研究を実施していたところ、予備的な検討によって、ある種のBSが抗体に対してアフィニティー(親和性)を示すことを発見。

2005年：関連企業への技術動向の調査。抗体への社会的ニーズが高まる中でプロテインAが非常に高価であることなども考慮し、BSをリガンドとした抗体分離技術の開発には大きな意義があると確認した。研究チームを編成。平成17年第1回産業技術研究助成公募に応募。採択となり、6月から本格的に研究がスタート。BSのリガンドとしての性能の解明に積極的に取り組む。バイオによるモノづくりに始まり化学による性能評価まで、分野横断的な成果を積み重ねていく研究なので、どこか1つのステップに問題が生じると、そこまで戻って原因を突き止める必要があった。こうした問題の解決には苦労が多かった。

2006年：BSリガンドの結合部位・作用機構の解明に成功。BSリガンドは、プロテインAでは対応できない、他クラスの抗体(IgM・IgA)や各動物種由来の抗体と結合可能であることが判明。これらの研究成果を発信したところ、複数の企業からの引き合いがあった。

2007年：カラム担体へのリガンドの物理的・化学的な固定化に成功し、プロトタイプカラムを作製。抗体の製造プロセスのみに限定せず、抗体の分離が必要とされる様々な用途展開を目指して研究成果を積極的にアピール。本研究成果は、著名な国際誌(Biotechnology Letters, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, Journal of Oleo Science等)に掲載され学術的にも高い評価を得た。その結果、企業からの引き合いもさらに増えた。

## ■サクセス・キー

普段使っている言葉さえ違う全くの異分野(界面化学・応用微生物・有機合成)の若手研究者が、共通の明確な目的意識のもと、綿密な議論を重ねることによって、これまでなかった新しい抗体の分離技術を開発することができました。このチームワークが一番の成功の鍵です。また、関連企業の担当者とお話することによって、技術動向を収集するとともに、研究の方向性を明確にすることができました。このことは、研究者のモチベーションを高め、ゴールを近づけたと思います。

## ■ネクスト・ストーリー

BSリガンドはコスト面では優れていますが、分離の効率がプロテインAと同等のレベルに達していないので、2年以内にプロテインAと同等の性能達成を

目標に引き続き研究を進めていきます。ただ、私たちの開発したBSリガンドがどんなに優れていても、医薬品製造においては認可等の問題があり、既存のリガンドに置き換わるには時間がかかります。このような問題のない、抗体分離が必要な医薬品製造以外の用途、バイオメディカル、機能性食品、化粧品などの分野には近いうちにBSリガンドが使えるのではと考えています。一番期待しているのは、血漿交換への応用です。リウマチや膠原病などの自己免疫疾患に対して、自己抗体を除去する血漿交換療法が有効であることが知られています。コストや扱いやすさの利点から、私たちの開発したBSリガンドによる抗体分離技術は、血漿交換用のバイオメディカル材料として大きな可能性があると考えており、その実用化に向けた研究にも力を入れていきます。

- (注1) バイオサーファクタント(BS)：微生物が作り出す脂質、界面活性剤の機能を持つ。
- (注2) リガンド：蛋白質などの特定の受容体(レセプター)に特異的に結合する物質。
- (注3) 抗体：ヒトの免疫グロブリン(Ig, immunoglobulin)のこと。リンパ球の一種が産生する糖タンパク分子で、特定のタンパク質などの分子(抗原を認識して結合する働きを持つ)。抗体は主に血液中や体液中に存在し、例えば、体内に侵入してきた細菌・ウイルスなどの微生物や微生物に感染した細胞を抗原として認識して結合し、その抗原と抗体の複合体を、白血球等の食細胞が認識・貪食して体内から除去するように働いたり、リンパ球等の免疫細胞が結合して免疫反応(注4)を引き起こしたりする。ヒトの体内では以下、5種類のクラスの免疫グロブリンが形成される。IgG(ヒト抗体の70-75%を占め、血管内外に平均して分布する)、IgM(ヒト抗体の約10%を占め、通常血中のみに存在し、感染微生物に対して最初に産生され、初期免疫を司る)、IgA(ヒト抗体の10-15%を占め、血清、鼻汁、唾液、母乳、腸液中に多く存在する)、IgD(ヒト抗体の1%以下)、IgE(ヒト抗体の0.001%以下と微量しか存在せず、寄生虫に対する免疫反応に関与していると考えられるが、寄生虫の稀な先進国においては、特に気管支喘息やアレルギーに大きく関与しているとされる)の5種類。
- (注4) 免疫反応：一度侵入してきた異物に対して、特異的な抵抗力(応答性)を持つからだの仕組みで、その異物が原因で引き起こされる病気に対して抵抗できる機能。免疫反応を生じさせる異物のことを抗原といい、異物に反応して結合する物質のことを抗体と呼ぶ。アレルギー反応も免疫反応の一種。
- (注5) 鳥類(ワトリ) 由来の抗体の一種。鶏卵由来の抗体を分離・精製する際も本BSリガンドが活用できる。
- (注6) カラム：クロマトグラフィーに用いる物質を分離する装置。

