

●一般型

(平成19~21年度)

埼玉・圏央エリア

タンパク質の高速分子育種を基盤技術とする
先端バイオ産業の創出

財団法人 埼玉県中小企業振興公社
〒338-001 埼玉県さいたま市中央区上落合2-3-2
新都心ビジネス交流プラザ3F
TEL. 048-857-3901



●事業推進体制

- 事業総括……堀江 明(財)埼玉県中小企業振興公社 常務理事)
- 研究統括……伏見 譲(埼玉大学 総合研究機構 特任教授)
- 科学技術コーディネータ……草木 稔篤、錦織 浩治

●核となる研究機関

- 埼玉大学、理化学研究所、東京大学

●主な参加研究機関

- 産…(株)カイオム・バイオサイエンス、片倉工業(株)、大正製薬(株)、アスピオファーマ(株)、ジェナシス(株)、(株)ライフテック
- 学…埼玉大学、理化学研究所、東京大学、九州大学、新潟大学、豊橋技術科学大学
- 官…埼玉県立がんセンター、埼玉県産業技術総合センター

●本事業のねらい

埼玉・圏央エリアのもつ世界的レベルの高速分子進化技術を活かし、タンパク質を分子育種する技術を発展させ、がん、メタボリックシンドローム、老化性神経変性疾患などの医薬シーズとなる抗体や特異的な結合能を有するペプチドを創製するとともに、新たな創薬標的生体分子を探索・獲得し、先端バイオ産業を創出・育成する。

具体的実施にあたっては、埼玉・圏央エリアの医療機関、大学、研究機関、大手企業およびベンチャー企業を中心とした連携体制を組み、域内の既存の創薬シーズについて、「抗体」と「アプタマー」という二つの切り口から、高付加価値化を図る。これにより、世界に通用する新しい作用機序を持つ新薬の開発を促進し、域内経済の発展に資する技術開発型地域クラスターの形成をめざす。

●事業の内容

(共同研究事業)

1. 相同組換え技術による高機能抗体作製と医療応用

抗体は天然の分子標的医薬であり、その体内安定性や標的の特異性などの特性のため、新しい作用機序を持つ抗がん剤やリウマチ薬などに盛んに利用されはじめています。本テーマでは、域内に存在する革新的な抗体作製技術(ADLibシステム)、カイコを用いた高品位タンパク質生産技術(Superwormシステム)および相同組換え誘導関連技術などを技術的な基盤とし、これまで抗体作製が困難であった疾病に関連する生体分子(がん関連糖鎖、脳下垂体分泌因子、脳疾患関係ペプチド、膜タンパク質など)に対する独自性の高いモノクローナル抗体を作製する。

2. 医薬シーズとしての特異的結合性ペプチド(ペプチドアプタマー)の開発

本テーマでは、斬新な分子取得アプローチである「ペプチドアプタマーの高速分子進化法」により、これまで獲得できなかった有効な創薬シーズを開拓するため、次の3つのサブテーマを設定して取り組む。

2-1 肥満を抑える創薬のためのシーズ開発

糖尿病等の生活習慣病につながる肥満症が大きな問題となっている。1999年に我が国で発見されたホルモン「グレリン」は、食欲刺激作用が知られており、その受容体をブロックする薬剤は肥満抑制に有用と考えられ、その探索が始まっている。本サブテーマでは、グレリン受容体に結合し拮抗作用を有する「アンタゴニスト」アプタマーの創出をめざす。

2-2 がんを治療する創薬のためのシーズ開発

生物が生きていくには、分子で構築された高度な情報伝達システムが健全に作用することが不可欠である。がんの大部分はこの伝達システムの不具合に起因していることが解明され、多くの場合、プロテアーゼがこのシステムの重要なプレイヤーであることが明らかにされてきている。本サブテーマでは、カテプシンE(CE)などのがん関連プロテアーゼの活性を調節するペプチドアプタマーの開発をめざす。

2-3 アルツハイマー病を治す創薬のためのシーズ開発

社会の高齢化とともに「認知症」の問題が深刻であり、その中心課題にアルツハイマー病がある。これまでの研究から、アルツハイマー病は、内因性のアミロイドβタンパク質(Aβ)が深く関わっていることがわかっている。本サブテーマでは、アルツハイマー病原因物質に対する結合ペプチドを探索しシード化合物の開発をめざす。

(可能性試験)

共同研究事業を補強拡大する課題1件を採択実施中で、さらに新たな課題を募集している。

●主な事業成果

1. 相同組換え技術による高機能抗体作製と医療応用

ターゲットとして取り上げる10数種の候補抗原を選定し、Superwormシステムを用いて4種のタンパク質抗原を作製した。また、抗体の作製については、ADLibシステムを用い、6種の候補抗原に対し一定の性能を有する抗体を取得した。さらに、新規タンパク質であるSomatogeninの生理活性検定が順調にすすみ、興味ある結果が得られつつある。



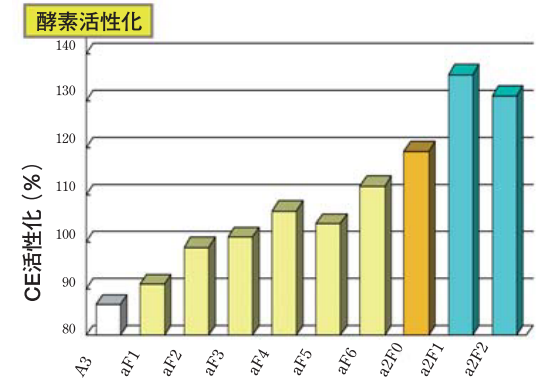
これまで獲得が困難であった創薬標的抗原の精製が可能になる。この標的抗原を用いて、ADLib抗体を作製している。

Superwormシステム:
カイコを用いた日本独自の蛋白質大量発現技術

2. 医薬シーズとしての特異的結合性ペプチド(ペプチドアプタマー)の開発

2-1 肥満を抑える創薬のためのシーズ開発

ペプチドアプタマーのスクリーニング方法として、細胞膜表面にグレリン受容体を強制発現させた細胞を用いる方式を確立した。



2-2 がんを治療する創薬のためのシーズ開発

がん細胞の増殖・転移を抑制するプロテアーゼ(酵素)としてカテプシンE(CE)を選定し、その活性を有意に高めるペプチドアプタマーのスクリーニングに成功した。

2-3 アルツハイマー病を治す創薬のためのシーズ開発

アミロイドβ(Aβ)に結合するペプチドアプタマーの特性を評価するため、Aβ42ペプチドの毒性を高感度でモニターできる測定システムを構築した。実際にこの系を用い、試験的に合成したペプチドアプタマーの有用性を実証した。

