

厚生労働行政推進調査事業補助金
(薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業研究事業)
分担研究報告書

抗 D ヒト免疫グロブリン代替医薬品の技術調査と開発研究

研究分担者 岩澤 卓弥 東洋大学 研究助手

研究要旨：抗 D 免疫グロブリン製剤の代替医薬品に必要な免疫応答制御に関する抗体の糖鎖に関する情報を収集し、NIH Database 等に公開されている様々な RhD 亜型への反応性 IgG 抗体の CDR 配列を収集した。また抗体医薬の開発で新技術として注目されている AI を用いた抗体設計の情報も得ることができた。得られた抗体クローンの CDR 配列情報も元に、リコンビナント抗体（ヒト IgG1）の作成を行い、その反応性を確認することができた。また、Trinbelimab についてもアミノ酸配列から CDR 配列を設計し、リコンビナント抗体の作成に着手した。

A. 研究目的

抗 D ヒト免疫グロブリン製剤は過去に RhD 不適合妊娠により RhD 陽性赤血球の抗原暴露を受けた患者または輸血を受けた患者の血液を原材料として製造されている抗血清製剤（ポリクローナル抗体）で、調査開始時点では代替となる医薬品（モノクローナル抗体）が承認されていない。また、当該薬剤の原料となる血漿は、100%海外からの輸入に依存している事に加え、抗 D 抗体を持ちドナーとなれる者が世界的に高齢化しつつあり、今後、全世界的に安定供給に支障を生じ、日本への供給も逼迫する可能性が極めて高い。そこで本調査研究では、国内外の抗 D ヒト免疫グロブリン製剤の代替医薬品開発動向や抗体シーズ作製技術に関連学会および文献等から調査し、既存の抗 D 抗体医薬（抗血清）に代わって臨床使用が可能な抗体シーズを樹立するための基盤となる情報と技術を収集し、抗体シーズの作成に着手することを目的とする。

B. 調査および研究方法

国内及び海外の抗体シーズ作製技術の調査と検討に関連学会への参加、および文献調査により行った。抗 D ヒト免疫グロブリン製剤の現状を把握すると共に得られた CDR 情報を基に、HEK293 に piggyBac トランスポゾン法で遺伝子時導入を行い、リコンビナント抗体の作製を行った。また、Trinbelimab についてもアミノ酸配列から CDR 配列を設計し、リコン 41033 ビナント抗体の作製を行った。

C. 研究結果

調査の結果、抗 D 免疫グロブリン製剤の代替医薬品の課題の 1 つである機能性（赤血球クリアランス）については、抗体を作製する生物種によって糖

鎖修飾が異なることで機能が低下することが明らかとなり、これまでの代替医薬品が困難だった原因であると考えられる。抗体の製造から糖鎖修飾のコントロールと機能性評価、相互作用、アフィニティー改変および物性評価に関する情報を、各研究者から得ることができた。NIH Database 等に公開されている様々な RhD 亜型への反応性 IgG 抗体の CDR 配列を 60 例収集し、反応性が良好と考えられる CDR 配列について、リコンビナント抗体の作製を行った。さらに Trinbelimab についてもアミノ酸配列から CDR 配列を設計し、リコンビナント抗体の作製を行った。その結果、ヒト型抗体で設計した抗 D 抗体の RhD 陽性赤血球への反応性をフローサイトメトリーで確認することができた。

D. 考察

リコンビナント抗 D 抗体産生細胞としてヒト由来である HEK293 を用いることで、ヒト特有の糖鎖構造が結合した機能性を有した抗体が産生されていると考えられるために、その機能性の違いについても今後検討する予定である。

E. 結論

様々な種類の抗 D ヒト免疫グロブリン抗体 CDR 情報を得ることができ、RhD 亜型と幅広く反応交差性を示す代替抗 D 抗体の開発の基盤となる研究成果となった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表、2. 学会発表
- 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

