

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

機能的抗 D ヒト免疫グロブリン代替抗体に関する研究

研究分担者 浅野 竜太郎 東京農工大学 教授

研究要旨：抗 D ヒト免疫グロブリン抗体の作用機序を理解すると共に、海外で承認されている抗 D ヒト免疫グロブリン抗体の情報を得た。また、今後の人工抗体の開発に有効な組換え抗体（一本鎖抗体:scFv）の調製に成功し、RhD抗原陽性赤血球に対して結合能を有することを確認した。

A. 研究目的

抗 D ヒト免疫グロブリン製剤は、Rh 血液型不適合妊娠において、次回以降の妊娠時に胎児重症貧血等胎児に発症しうる致命的な合併症の予防に必要な薬剤であり、現時点で他に代替可能な薬剤がない。しかし、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と課題を文献等から調査し、我が国での製剤開発研究の支援について検討すると共に、さらに機能性の高い抗 D 抗体を新規に樹立するための国内外の抗体シーズ作製技術の調査と検討を目的とした。

B. 研究方法

関連学会への参加、および文献調査により抗 D ヒト免疫グロブリン製剤の現状を把握すると共に、得られた情報を基に、抗 D 組換え抗体の調製と評価も行った。具体的には、抗 D 抗体の配列情報を基に大腸菌でも調製が可能な一本鎖抗体（scFv）を設計し、組換え体を調製、フローサイトメトリーによる結合能評価を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験の計画は含まれておらず、またヒトの遺伝子解析や個人情報等を扱う内容も含まれていない。組換え抗体の調製は遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づき、機関申請を行い承認後に進めた。

C. 研究結果

調査の結果、抗 D ヒト免疫グロブリン抗体の作用機序として、抗体依存性細胞傷害活性（ADCC）が重要であることが明らかになった。また、インドでは、抗 D ヒト免疫グロブリン製剤としてモノクローナル抗体が承認されていることも明らかになった。一方、調製した scFv は、市販の D 抗原陽性の赤血球に対して結合能を示した。

D. 考察

インドで承認されているモノクローナル抗体の配列情報を得ることができれば、同等の抗体を調製することが可能であるため、良いコントロールになると共に、素性が良ければ同製剤の導入も考えるべきである。一方、機能的な抗 D 抗体の配列が入手できたことから、今後高機能な人工抗体の開発に期待が高まる。

E. 結論

抗 D ヒト免疫グロブリン抗体の作用機序を理解すると共に今後の人工抗体の開発に有効な組換え抗体の調製に成功した。

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
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし