

S05-4 マイクロ抗体：立体構造規制ペプチド・ライブラリーを用いた分子標的化合物の創出

○藤井 郁雄¹

¹大阪府大院理

近年、分子標的医薬として抗体医薬が注目されているが、その一方、抗体医薬自身の抗原性、生産コスト、さらに細胞内の疾患関連タンパク質を分子標的できない点など多くの問題点も指摘されている。我々は、このような問題を解決するために低分子性の抗体様物質の開発をしている。抗体様物質とは、IgG を利用せず、特定の標的抗原に対して特異的に結合するペプチドのことであり、「マイクロ抗体」と名付ける。このマイクロ抗体は、強固な立体構造をもつペプチド（分子量：3000～5000）で、ヒトに投与しても安定であり、かつ低分子量のため抗原性を示さない次世代抗体医薬である。我々は、マイクロ抗体の土台分子となるヘリックス・ループ・ヘリックス構造モチーフをもつペプチドを設計した。このペプチドは3つの領域で構成される（①14 アミノ酸残基からなる構造支持領域、②グリシン 7 残基からなるループ、③同じく 14 アミノ酸残基からなるライブラリー領域）。2本のヘリックスはLeu 基の疎水相互作用およびGlu 基とLys 基の静電相互作用により寄り添い、安定なヘリックス・ループ・ヘリックス構造を形成するので、外側のアミノ酸残基をさまざまなアミノ酸に置換することができる。そこで、外側のアミノ酸5残基（X 部分）をランダム化したペプチドをファージ・表面タンパク質上に提示させ、マイクロ抗体・ライブラリーを作製した。本講演では、マイクロ抗体ライブラリーの設計法および本ライブラリーによるサイトカイン受容体結合性マイクロ抗体の作製法について紹介する。