

【目的】抗体医薬は病原体やがんマーカー分子に対する組換え体モノクローナル抗体であり、特にがんに対する有効な、副作用の少ない医薬品である。一方で抗体医薬は高額な薬価が問題であり、将来的な抗体医療システムを安定的に維持できるかどうか不安視されている。

そこで本研究ではこの問題を解決すべく、精製したモノクローナル抗体を抗体医薬として用いるのではなく、患者のがん細胞特異的に自らを認識する抗体医薬をがん細胞自身に産生させ、さらには抗体医薬の糖鎖構造の改変も同時に行い、効率的な ADCC を誘導してがん細胞を死滅させる、新しい抗体医療法を提案し、その確立を目指した。

【方法】目標とするがん細胞を特異的に認識し、外来遺伝子を導入するデリバリーシステムの構築の第一歩として、HER2 発現細胞を特異的に認識することのできる組換え体バキュロウイルスを作製することとした。HER2 を特異的に認識することが明らかにされている 4D5 scFv、また scFv の代替として HER2 を特異的に認識する分子として DARPIn 9_5_G を採用し、これらをバキュロウイルス Gp64 分子の膜貫通領域周辺部とキメラ構造をとることによりウイルス表面に提示することとした。

【結果】コドン最適化を行った 4D5 scFv、DARPIn 9_5_G の DNA 断片それぞれを Opie2 プロモーター下流へ接続し、目的とするバキュロウイルストランスファーベクターを単離した。このベクターにはがん細胞へ外来遺伝子を導入可能であることを確認するためのマーカーとして、CMV プロモーター下流に接続した蛍光タンパク質 mNeonGreen の配列を有している。これらの配列をバキュロウイルスゲノムへ相同組み換えにより導入し、それぞれのタンパク質を表面に提示したウイルス候補を作製した。

バキュロウイルスを改変した BacBomb システムの概要

