

論文の内容の要旨

論文題目 バイオ高機能分子の設計と合成

氏名 井川 智之

天然に存在する機能タンパク質であるDNAを塩基配列特異的に分解する制限酵素や抗原に対する特異的認識能を有するモノクローナル抗体は、必ずしも我々が目的とする性質および機能を有してはいなかった。例えばDNAを塩基配列特異的に分解する制限酵素は、限られた4~8塩基配列しか認識できないため、いかなる配列・大きさの基質DNAであっても任意の個所でのみ特異的にDNAを切断する理想的な制限酵素としての性質・機能を有しておらず、それを可能とする人工制限酵素が望まれていた。また、天然から取得されたモノクローナル抗体は必ずしもそれを医薬品として開発・臨床応用するうえで十分な性質や機能を有しておらず、必ずしも医薬品として最適な分子ではない。そのため、より優れた付加価値の高い医薬品を創製するために、より高機能を有するモノクローナル抗体を作製する技術が望まれていた。このように天然のバイオ機能分子では達成できないような性質・機能を付与するための設計と合成を本研究の課題とした。

第一部では、理想的な制限酵素としての機能を有する人工制限酵素の触媒部位に関する研究を行い、人工制限酵素の触媒部位としてCe(IV)-EDTA系およびCe(IV)-EDTA-アミン系が有望であることを見出した。Ce(IV)-EDTA系あるいはCe(IV)-EDTA-アミン系を目的の切断部位に相補鎖を用いて近接させることによって、天然の制限酵素では達成できない切断特異性を有する人工制限酵素を作製することができると考えられた。本研究によって見出された知見を活かし、巨大なDNAの任意の位置で選択的に切断することが可能なテーラーメイドの人工制限酵素の創製が期待される。

第二部では、モノクローナル抗体にタンパク質工学的手法を用いることで、その最適化・高機能化を検討した。従来の手法で作製されたヒトモノクローナル抗体に対して、人工的なアミノ酸置換を導入することによって、抗体の血漿中滞留性の向上させる方法、1つの抗原結合部位が複数個の抗原に対して繰り返し結合させる方法、低分子化抗体のフォーリングに伴う構造異性体の課題を解決する方法を見出した。第2世代のヒト化およびヒト抗体に対して、これらの新規な抗体最適化・高機能化技術を適用することで、より付加価値の高い第3世代の高機能性モノクローナル抗体の創製が可能になると考えられた。

このようなアプローチにより、天然のバイオ機能分子では達成できないような機能を付与することは多くのバイオテクノロジー分野に適用可能であり、今後のバイオテクノロジーの発展に重要な研究分野であると考えられた。