



研究のヒントがここにある！ …かも

抗体職人 論文紹介⑩

MorphoSysは自社抗体ライブラリから アンタゴニスト作用を持つ抗TIMP-1ヒト抗体を見いだした

<概要>

MorphoSys社はバイエル社との共同研究で自社の人工ヒト抗体ライブラリHuCALから、アンタゴニスト作用を持つ高親和性の抗TIMP-1抗体を戦略的に見いだしました。

繊維症では、TIMP-1というタンパク質の発現が高くなっており、TIMP-1はmatrix metalloproteinase(MMP)1の酵素活性部位を塞ぐためにMMP-1が機能せず、細胞外基質の分解が異常になって繊維症を発生すると考えられています。このため、両者の結合を阻害することにより繊維症は改善されることが予測され、このことは繊維症モデルのラットに、両者の相互作用を阻害するHuCAL由来の抗ラットTIMP-1抗体を添加した実験で実証されています。そこで、筆者らはHuCALから抗ヒトTIMP-1抗体のスクリーニングを行い、得られた7クローンのうち5クローンがMMP阻害活性を持つことが分かりました。これらは解離定数(Kd)が10-180nMで、その後の親和性向上操作によりKdが150-500pMに上昇した抗体が得られました。更に、これらのクローンはTIMP-2,-3,-4への交差性が見られず、MMP-1阻害活性のIC₅₀は0.2-0.4nMでした。動物免疫にて得られた抗体は、ヒトへの投与により免疫反応が起こり易く、ヒト化する必要がありますが、HuCALはヒト抗体ライブラリであるため、その必要がありません。

これらの結果は、今回得られた抗体群が繊維症治療薬候補として非常に有望であることを示しています。

<本研究成果は以下の論文にて報告されています。>

AbD MorphoSys Published Reference

Generation and optimization of human antagonistic antibodies against TIMP-1 as potential therapeutic agents in fibrotic diseases.

Human Antibodies. 2006; 15: 115-124

B. Brocks et al.

《以下のサイトから論文リストをご覧いただけます》

http://www.ab-direct.com/custom/hucal_references-462.html

《続々報告予定》



ジーンフロンティア株式会社

〒277-0882 千葉県柏市柏の葉5-4-6 東葛テクノプラザ 401号室

Tel. 04-7137-6301 / Fax. 04-7132-7530

E-mail: info@genefrontier.com