

15 September, 2021

中外製薬株式会社 バイオ医薬研究部 川添 明里氏インタビュー

スクリーニングもアイデアも 加速!抗体医薬品開発で活躍 するハイスループット解析

がん領域をはじめ、多様な疾患治療の柱となりつつある抗体医薬品。その研究開発では多くの工程においてスクリーニングが必須となる。国産初の抗体医薬品アクテムラを開発し、抗体医薬品の国内 NO.1 のシェアを誇る中外製薬は、約 2 週間で 1,000 検体の抗体改変体を作製・評価する独自のスクリーニングシステムの構築、抗体の血中滞留性向上や疾患部位特異性向上を実現する抗体エンジニアリング技術といったテクノロジーで新たな抗体のスクリーニングや改変を進めている。近年はさらなるスピードアップが求められるようになり、結合カイネティクス解析のハイスループット化を実現するべくザルトリウス・ジャパン社の Octet® を導入した。

ザルトリウス社の生体分子間相互作用解析システム「Octet®システム」は、2005年にFORTEBIO社から発売されたバイオレイヤー干渉法 (BIO-LAYER INTERFEROMETRY:BLI) と DIP AND READ アッセイによって、生体分子間の相互作用をラベルフリー、リアルタイムに測定・解析が可能なオートメーションアッセイシステムだ。拡大する抗体医薬品市場で求められる高速・高効率化に Octet® がどのように活用されているのか、中外製薬バイオ医薬研究部の川添明里氏にお話を伺った。



中外製薬株式会社 川添 明里 氏

—— 抗体医薬品開発において、こういったところを手がけておられるのでしょうか。

主に抗体のスクリーニングと初期CMC開発に関するデータ取得を担当しています。リード抗体を取得し抗原に対する結合能を上げる改変や、医薬品として製造する過程で安定に取り扱える、あるいは病院や患者の手元に届いてからも使いやすい薬にするための改変を行います。抗体医薬品の場合はアミノ酸改変ですが、1つのアミノ酸を変えるだけでも抗体の性質は大きく変わり、結合の活性は上がっても、保存中の安定性が悪くなることもあるため、こうしたパラメーターを広く取ることで活性も安定性もよい、最もバランスのいい組み合わせの配列で抗体医薬品の候補を作っていきます。

その過程で発生する結合能や、保存安定性を網羅的にデータ取得して評価していくのです。

私はもともと HPLC などを使った理化学分析実験の経験が多かったのですが、2012 年から相互作用解析も担当し、現在はタンパク質分析グループのグループマネージャーをしています。2012-15 年はシンガポールの中外ファーマボディ・リサーチの立ち上げに携わり、そこで Octet® を活用したスクリーニング系の立ち上げを経験しました。

新しい実験へのトライを後押し、 高速化を実現

—— 中外製薬では、どのような経緯で導入されたのでしょうか。

2011 年頃、リード抗体を取得する動物免疫のチームが最初に Octet® を導入しました。動物に免疫して生体内で抗体を作ると多種多様な抗体ができてきますが、その中から有用そうだと判断して次のステップに渡すためには簡便にキャラクタライズできて、見込みのあるものをなるべく多く拾い上げたいというニーズがあったので、スルーブットよく測れることは重要でした。また、動物から取ってきたサンプルは培養細胞の上清のままスクリーニングに用いることが多く、抗体以外の不純物タンパク質も含まれています。Octet® は測定用プレートに準備したサンプルにバイオセンサーを浸して測定を行うため機械の中にサンプルが流入せず、測定のためにメンテナンスをする煩雑さがなく、流路が詰まったり汚れたりして故障するリスクも少ないです。センサーが低価格なのでシングルユースで使用できることも適しており、センサーを安定に使い回すための条件検討も省略可能という点もメリットでした。精製純度の低いサンプルの大量スクリーニングに非常にマッチしていると感じたのです。

—— 社内でハイスルーブットが重視される研究チームで有用なものだとされたわけですね。川添さんのタンパク質分析機能ではどのように使用が拡大していったのでしょうか。

2015 年頃から検体の数と評価にかけられる時間が大きく変化しました。この頃から周辺のさまざまな技術が進んで、2週間程かかっていた新しい改変体のデザインが1週間程でできるようになり、数百検体のデータ取得が複数プロジェクトから並行して依頼されるような状況になってきたのです。それまでは週に 100 検体程度を SPR を用いてじっくり計測していたのですが、同じ数を 2、3 日で評価するように求められるようになりました。他機能のニーズやスピードの変化には足並みを揃えていかなければなりませんから、ハイスルーブットな機器の積極利用を検討したのです。従来のデータと比較して同様な KD がとれるか、同じような実験のデザインができるか、同じ相互作用のレンジでランキングができるかなど確認しながら Octet® の導入を進めた結果、スクリーニングに使用することで、プロジェクトのニーズやスピードの変化に対応できるようになりました。

—— Octet® の利点はどのようなところでしょうか。

Octet® は事前の検討がしやすいため、実験のスピードが上がってきたと感じます。たとえば、結合カイネティクス解析の新しい実験をやろうと思った時に、そのデザインでうまくいくかどうかなど初期の条件検討を試すことができます。

Octet® は直感的に操作ができるので使い勝手がよく、気軽に使えるのがいいですね。レディ・トゥ・ユースのバイオセンサーのラインアップも多く、ランニングコスト的に使い捨てすることも可能ですから、失敗してもリスクが少ない。「うまくいかかわからないけど、試してみようかな」と気軽に実験に取り組むユーザーが多いという印象があります。

また、SPR ではセンサーチップ表面の金膜とデキストランの影響で非特異的に吸着してしまって意味のある結合が見えにくいタンパク質が、Octet® のバイオセンサーには非特異的な吸着をせずに測れるケースもあります。電荷的な偏りがあるタンパク質は SPR を使うと表面に吸着しすぎて見かけの結合が強くなったり、電荷の反発で結合が非常に遅くなって実際よりも見かけの結合が弱くなったりするケースで、Octet® だときれいにデータが取れることもあります。従来の方法と相性が悪そうな測定対象だと思ったら Octet® で試みるようにしていますね。

リアルタイム観察ができる点を生かして、他の実験での修正すべきポイントがわかることもあります。たとえば、結合評価の ELISA では一次抗体、二次抗体と重ねていく多段階の反応を見ますが、どの段階で光らなかったのか一回の実験結果ではわからないものです。それを Octet® で再現するとバイオセンサーでキャプチャーした時点だったのか、次の段階のかなど経時的に追うことができますから、どこを直すべきかを可視化できます。

バイオセンサーのラインアップが多いことは大きなメリットだと思います。どのバイオセンサーがいちばん安定してキャプチャーできるか、同じ濃度でどれだけ多くキャプチャーできるかが違うので、必要な感度を出せるセンサーを選びたいですし、キャプチャーさせる抗体の向きを区別してセンサーを選択するなど、細かな系を確認するためにもラインアップの多さは重要です。さっと使えるように ProA、ProG、ProL をはじめ、ヒト抗体用 AHC、FAB2G、マウス抗体用 AMC など、必ず一袋は在庫するようにしています。また 1 リガンド × 1 アナライトの反応を 1 本のセンサーで独立して測定できるため、異なる種類のセンサーを 1 回の測定に混ぜて使用できます。SPR でもフローセルごとに固相化することは可能ですが、再生の条件がそれぞれ違うと一気に測ることは難しく、作業に手間がかかるので Octet® の使い良さが光ります。

そして Octet®自体の非常に高いスループットと拡張性の高さにより、2012年には上流の工程での動物免疫の1回のスクリーニングで 96 ウェルのプレートを 10 枚、約1,000サンプルを連続的に測ることができる環境が整っていました。プレートを自動運転で入れ替えてオーバーナイトで回すことで、抗体のエンジニアリングを始める1段階目のスクリーニングとして、1週間に 2,000 測定が発生しても受け入れられるキャパシティを確保できます。初期のスクリーニングはバイオセンサーをシングルユースで使用しているので難しくはないのですが、再生をしながら何サイクルも測るとなると複雑な動きを考えてコントロールしなければならないので、デザインが難しくなっています。



Octet® 生体分子間相互作用解析システム

新しいコンセプトを生み出す鍵は「自動化」にある

—— 今後、研究のさらなる加速のためには何が必要になるでしょうか。

社内では、ソフトウェアの自由度が高まるといいなという話がよく出ます。Octet®は操作の直感性が飛び抜けてよく、気軽に使えるためにユーザー数やサンプル数も増え、さまざまな測定・解析にトライしたいという要望が高まっています。実際、上流の工程だけでなく、現在は複雑性が増す中流、下流でも Octet®を使うようになっていきます。

新たなトライをする際、ソフトウェアに一般的な分子間相互作用解析に縛られない自由度が広がると、これまででは難しかったより複雑な測定や解析が可能になり、研究を加速させられるのではないかと感じています。

サンプル調製やプレートアレンジを自動でできるロボットと一緒に売り出されたら、などとも思いますね。弊社では恒常的に新しい技術開発に取り組んでいるので、取りたいデータ

はどんどん増えています。これまでにないコンセプトのものを作り出すためには10 倍、100 倍の量の評価しなければならず、そのために必要なものをつくる過程もなるべく簡単にしたいというニーズが増えています。機械の使い分けも含め、テンプレートで測定を繰り返すのではなく、プロジェクトごとにパラメーターの設定を少しずつ変えるなど、やることは膨大に増えているのが現状です。ロボットなどによる自動化が進めばいつでもサンプルが出せるようになって、すぐに Octet®で測定していくようなことも可能になるでしょう。

全自動で動かせるものはある程度ロボットなどに任せ、人は頭を働かせるというようにやりたいものです。弊社が使っている解析機器の中では、Octet® の自動化が圧倒的に進んでいます。実際にサンプルクーラー - 遠心機 - 測定までをつなげた大がかりなシステムを組んで稼働を行っている装置もあるため、今後は 24 時間まわすことも可能になっていくだろうという実感はあります。

—— AI や自動化などが進んでいく中で、研究者の役割は変わっていくでしょうか。

AI や機械学習の精度を上げるためには膨大な教師データとそれを的確に分類するアルゴリズムが必要となるわけですが、我々は限定的な情報や経験に対しても洞察を深めトラブルを回避でき、これは人間ならではかな、と思います。ディープラーニングが進めば可能になる部分もあるでしょうが、研究員は自身の専門性や過去の経験を活かして一見関連性が低いように見える事柄同士をつなぎ合わせることでできています。違う専門性がつながって突飛なアイデアが生まれることもあります。弊社は研究員同士が気軽に交流して「それはおもしろそうだからやってみようよ」と試していくという風土があります。

今はコロナ禍の影響で、社内で偶然すれ違って立ち話から新しいアイデアが生まれるような機会が減ったように感じています。偶然の遭遇からアイデアを生み出すのは、人間ならではだと思えます。そうした気軽なアイデアや思いつきを実行したい、実験してみたいというときに Octet®はとても向いているのです。実験の材料がそろっていれば、結果を得るまでにはうまいければ約 1 時間ですから、「ちょっと気になる、やってみよう」の後押しになっています。従来の方法だと、どうがんばっても1日はかかってしまうので、うまく行かなかった時の精神的ダメージが大きいんですね。ひらめきを支える部分でもOctet®はとても役立っていると感じますので、研究の幅やチャンスはかなり増えたと言えます。

手法の選択肢がなかった間は「その方法でやらねば」というマインドに縛られていたかもしれません。現場では、たとえゴールドスタンダードがあったとしても、自分たちが実際に触って使った時にそのスタンダードが正しいという実感を持てるかどうか大切なセンスだと思います。自分たちの実験に必要なものは何か、求めるものが何かを突き詰められるか。研究者として基本の姿勢 ですが、「この機械しかないから」「みんながやっているスタンダードだから」とならず、しっかりと

した経験に基づいて機械の導入や実験への取り組みをチーム全体で判断することが重要です。その時に使用経験のあるユーザーたちがリコメンドしてくれる土壌が社内にあることは、とてもありがたいですね。

抗体医薬品をより早く、より安く届けるために

—— これから多くの疾患治療に抗体医薬品の発展が鍵となりますが、研究者としてどのように向き合っていられるでしょうか。

現在、製品として使われている抗体医薬品は15年ほど前に非臨床研究が進められていたプロジェクトです。その頃にOctet®があれば、品質は変わりませんが、もっと早く世に出せたかもしれないともあります。

効果のある医薬品をできるだけ早く、価格を抑えて届けることが私たちの使命であり、研究者としても携わった薬が患者さんを救うことを常に願っていますが、ともすれば忘れてしまいがちになります。

患者さんが会社宛に御礼のお手紙をくださることがあり、お手紙はその開発に携わった研究メンバーにも共有されて、現場でもとても嬉しく、やりがいを感じるものです。会社でも自分たちの医薬品を使った患者さんや、医療関係者のお話を全体ミーティングで聞く機会を設けています。やはり実際にお話を聞くと全員の目の色が変わって、明日からもがんばろうという気持ちがみなぎります。

まだまだ技術には改良・成長の余地がありますし、もっと作れる薬があると確信しています。新しく生み出されたアイデアを具現化してものにするのが私の仕事ですから、Octet®を使いこなしてさまざまな解析にトライし、さらに自動化やデジタル化などを組み合わせてスループットよく回していければ、世の中に大きく貢献できると思っております。

(取材 / 文・坂元希美)

ザルトリウス・ジャパン株式会社

東京本社

〒140-0001

東京都品川区北品川1-8-11

Daiwa 品川Northビル4階

Phone: 03-6478-5200

Fax: 03-6478-5494

Email: info.lps@sartorius.com

名古屋営業所

〒450-6411

名古屋市中村区名駅3-28-12

大名古屋ビルディング11F

Phone: 03-6478-5200

大阪営業所

〒532-0003

大阪市淀川区宮原4-3-39

Phone: 03-6478-5203

Fax: 03-6478-5496

 [詳細はこちら: www.sartorius.com](http://www.sartorius.com)

掲載されている内容は、予告なく変更される場合があります。

©2024 Sartorius Japan K.K.

無断複写・複製・転載を禁じます。

ザルトリウス製品の名称はすべて、ザルトリウスAGおよび/またはその関係各社の登録商標および財産です。

10/2024