

PRESS RELEASE (2025/03/05)

ポリエチレングリコールに対する抗体産生のメカニズムを解明 ～抗体を産生させないポリマーの設計指針を得ることに成功～

ポイント

- ① ポリエチレングリコール (PEG) は、長年、抗体を産生しないポリマーと認識されてきた。これは PEG の屈曲性の高さの特徴的な官能基 (*1) を持たないという性質に由来するとされ、実際に血液中のタンパク質と相互作用しにくい。そのため、PEG は医薬品の血中での安定性を高めるために、医薬品への修飾に用いられてきた。しかし、近年、PEG に対しても抗体が生成し、PEG 化医薬品の活性が損なわれていることが分かってきた。真に抗体を産生させないポリマーの開発が求められているが、現在、これを設計する指針がない。
- ② PEG が抗体の前駆体である B 細胞受容体に認識され、抗体産生に至るプロセス、および抗体が PEG に対する親和性を向上させるプロセスを明らかにした。
- ③ 以上の知見を活用することで、真に抗体を産生させないポリマーの開発が可能になると期待される。

概要

ポリエチレングリコール (PEG) は、長年、抗体を産生しないポリマーと認識されてきた。血中のタンパク質と相互作用しにくい性質を利用して、医薬品の安定性を高める目的で使用され、ヒトに投与されてきた。しかし、近年、ヒトの体内で PEG に対する抗体が生成し、PEG 化医薬品の活性が損なわれていることが分かってきた。真に抗体を産生させないポリマーの開発が求められているが、これを設計する指針がない状況である。

九州大学大学院工学研究院、同大学大学院農学研究院、北海道大学大学院薬学研究院、東京科学大学生命理工学院からなる研究グループは、抗体を産生させないポリマーの設計指針を得ることを目的として、免疫系が、いかにして PEG に対する抗体を産生するのか、そのメカニズムを明らかにした。抗体の前駆体である B 細胞受容体と PEG の相互作用は、予想通り、非常に弱かった。しかし、PEG が単純な構造の繰り返し配列であることから、B 細胞受容体は PEG 鎖の滑りを許容することで、PEG を十分な時間捕捉することができ、その結果、B 細胞が活性化して抗体産生に至ることが明らかとなった。また、一般に B 細胞受容体は、変異を繰り返すことで標的に対する親和性を向上させるが、PEG は極端に細いポリマー鎖であるため、トンネル構造を作るといった単純な変異戦略により、PEG を強く捕らえる抗体を作り出していることが分かった。

本研究により、PEG が B 細胞受容体に認識されて抗体の産生に至るメカニズムが明らかになったことから、抗体を産生させないポリマーの開発の指針が得られた。今後、これらの指針を活用して、真に抗体を産生させないポリマーが開発されると期待される。

本研究成果は、Controlled Release Society の公式雑誌「Journal of Controlled Release」に 2025 年 2 月 10 日 (月) に掲載された。

【研究の背景と経緯】

ポリエチレングリコール (PEG) は、長い間、抗体を産生させないポリマーと認知されてきた。PEG は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ という単純で特徴に乏しい構造を繰り返し単位とし、エーテル結合 (*2) に由来する高い屈曲性を持つ。この性質のため、血中のタンパク質との非特異的な相互作用が起こりにくい。そこで、医薬分子 (タンパク質やナノ粒子) の血中での安定性を高めるために、PEG による修飾が行われてきた。しかし、近年、PEG に対しても抗体が産生してしまうことが明らかとなり、PEG 化医薬品が承認されない状況にあり、医薬品の分野で大きな問題となっている (図 1)。真に抗体を産生させないポリマーの開発が求められているものの、現在、その設計指針がないことが問題である。

【研究の内容と成果】

九州大学大学院工学研究院の森 健 准教授、劉 一イ 博士 (現 名古屋大学 博士研究員)、同大学大学院農学研究院の角田 佳充 教授、博士後期課程 1 年生 森 尚寛、寺本 岳大 助教、北海道大学大学院薬学研究院の前仲 勝実 教授、黒木 喜美子 教授、東京科学大学生命理工学院の北尾 彰朗 教授、修士課程 2 年生 伊藤 悠世のグループは、抗体を産生させないポリマーの設計指針を得ることを目的として、生体に備わる免疫系は、いかにして PEG に対する抗体を産生するのか、そのメカニズムを明らかにした。

ヒトやマウスの脾臓には、それぞれが固有の B 細胞受容体 (抗体の前駆体) を持つ B 細胞が多数存在する (ヒトでは $10^6 \sim 10^7$ 種、マウスでは $10^5 \sim 10^6$ 種)。体に異物が侵入すると、いずれかの B 細胞受容体がこれと十分な強さで結合して B 細胞が活性化し、B 細胞受容体を抗体として分泌するようになる。この抗体によって異物は除去される。また、異物を認識できる B 細胞受容体を有する B 細胞は、自身を変異させることで異物に対する結合力を向上し、これを抗体として産生するようになる。PEG はその性質により、いずれの B 細胞受容体とも強く結合しないため、抗体産生に至らないと考えられてきた。

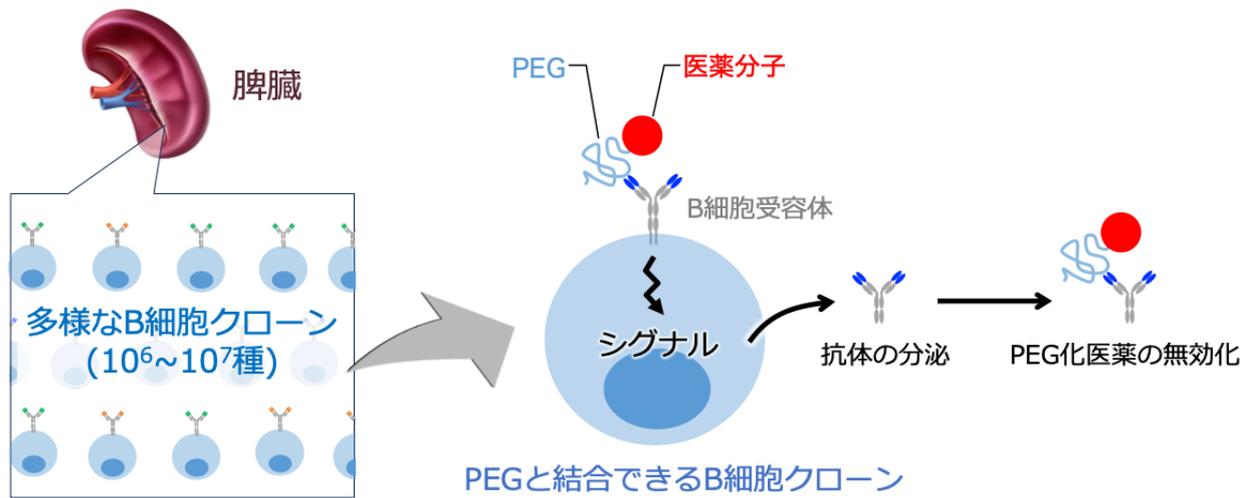
本研究では、PEG が B 細胞受容体に認識されて、抗体産生に至る以下のプロセスを解き明かした。

(1) B 細胞受容体は PEG の 10 個程度の繰り返し配列を非常に弱い相互作用で認識していた (水を介した水素結合など)。(2) 相互作用は非常に弱いものの、PEG は同一の単位の繰り返しであるため、B 細胞受容体は PEG の滑りを許容し、これにより PEG と十分に長い時間結合することで B 細胞を活性化していた (図 2 : 認識例 1)。(3) B 細胞受容体は、トンネル構造を作るという単純な変異の仕方によって、PEG と強く結合する抗体を作り出していた (図 2 : 認識例 2)。これは PEG が側鎖のない細い高分子だからと考えられる。つまり、生体は PEG を強く捕らえる抗体を比較的簡単に作ることも考えられた。

【今後の展開】

PEG が抗体に認識されるメカニズムが理解できたことから、抗体を産生させないポリマーの開発の指針が得られた。今後、この指針を活用することで、真に抗体を産生させないポリマーが開発されると期待される。

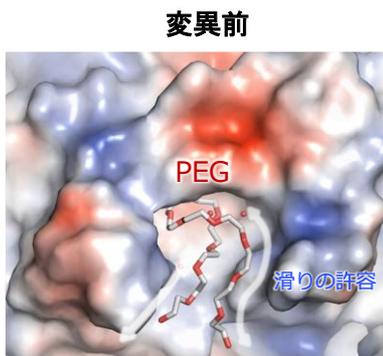
【参考図】



(図1) PEG に対して抗体が産生するまでの流れ

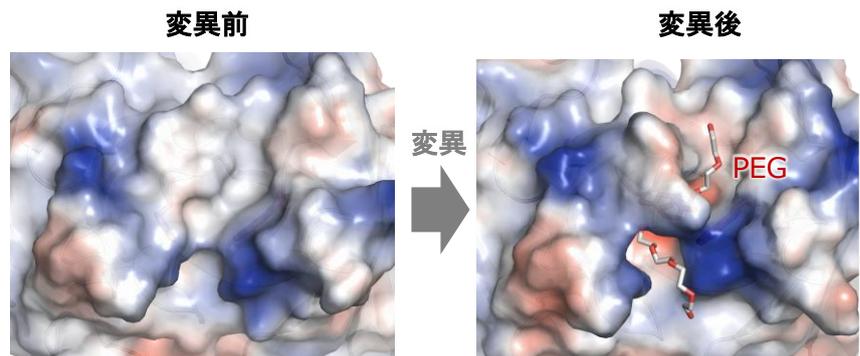
脾臓に存在する多様な B 細胞の中には、PEG と強く結合できる B 細胞受容体を持つクローンが存在する。これが PEG 化医薬品と結合すると、B 細胞受容体が抗体として分泌されるようになる。抗体は PEG 化医薬品を無効化してしまう。

PEGの認識例1



ポケットでPEGと弱く結合

PEGの認識例2



溝でPEGと弱く結合

溝がトンネルとなり
PEGと強く結合

(図2) B 細胞受容体の PEG 認識のメカニズム

認識例 1 では、変異前の B 細胞受容体が水を介して弱く PEG と結合している。B 細胞受容体は 10 量体程度の PEG を認識しており、その滑りが許容されている。認識例 2 では、変異前には溝で PEG を認識していると予想され、変異後には溝の上に屋根ができてトンネル構造となり、より強く PEG を捕らえるようになった。このトンネル構造は単純な変異によって生み出される。PEG は細いポリマーであるため、単純な変異で生み出された狭いトンネルで捕まえることができる。

【用語解説】

(*1) 官能基：原子が相互に共有結合で連結された部分構造のこと（例：メチル基）。PEG は、エチレンオキシド基を繰り返し単位とする高分子である。

(*2) エーテル結合：酸素によって 2 つの炭素が連結された結合。PEG では、 $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ の結合を指している。 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ に比べて、屈曲性が高い結合である。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP20H05876, JP23H03739, JP23H04058, JP21H05510, JP22H04745, JP19H03191）の助成および SPRING（JPMJSP2136）の支援を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Journal of Controlled Release

タイトル：The strategy used by naïve anti-PEG antibodies to capture flexible and featureless PEG chains

著者名：Yiwei Liu, Takahiro Mori, Yusei Ito, Kimiko Kuroki, Seiichiro Hayashi, Daisuke Kohda, Taro Shimizu, Tatsuhiko Ishida, Steve R. Roffler, Mika K. Kaneko, Yukinari Kato, Takao Arimori, Takamasa Teramoto, Kazuhiro Takemura, Kenta Ishibashi, Yoshiki Katayama, Katsumi Maenaka,* Yoshimitsu Kakuta,* Akio Kitao,* Takeshi Mori*

D O I : 10.1016/j.jconrel.2025.02.001

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院工学研究院 准教授 森 健（モリ タケシ）

TEL : 092-802-2849

Mail : mori.takeshi.880@m.kyushu-u.ac.jp

九州大学大学院農学研究院 教授 角田 佳充（カクタ ヨシミツ）

TEL : 092-802-4709

Mail : kakuta@agr.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

北海道大学 社会共創部 広報課

TEL : 011-706-2610 FAX : 011-706-2092

Mail : jp-press@general.hokudai.ac.jp

東京科学大学 総務企画部 広報課

TEL : 03-5734-2975 FAX : 03-5734-3661

Mail : media@adm.isct.ac.jp