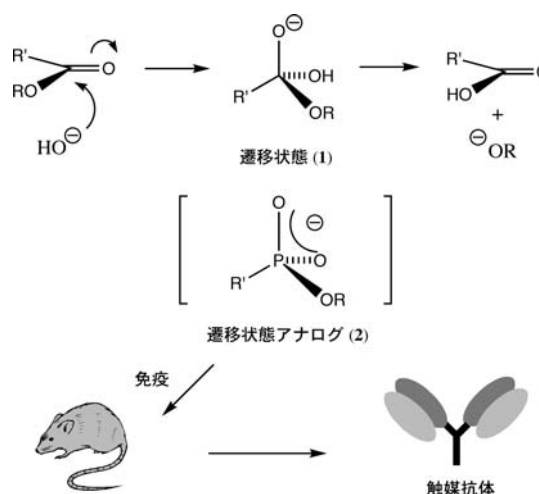


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-10. 酵素機能分子
小項目	1-10-4. 触媒抗体

概要（200字以内）

酵素は、化学反応の遷移状態と結合し、安定化することによって触媒機能を発揮する。これと同様に、遷移状態(1)と結合する抗体タンパク質は触媒機能を獲得する。このような抗体を触媒抗体（あるいは抗体触媒、抗体酵素）と呼び、遷移状態アナログ(2)を抗原として免疫することによって作製される。動物には多様な抗体のレパートリーが備わっているため、遷移状態アナログを設計することでテラーメイドの生体触媒を作製することが可能になる。



現状と最前線

遷移状態を模倣した安定な化合物（遷移状態アナログ）を合成し、これを抗原として抗体を作製すれば、得られる抗体は、化学反応の遷移状態に結合し、反応を触媒する。抗体は 10^8 種類の多様性があるので、原理的には、水溶液中の反応で遷移状態アナログが合成できれば、如何なる化学反応も抗体で触媒できることになる。このような考えに従い、これまでに100種類以上の抗体酵素が作製されている。触媒抗体は、テラーメイド人工酵素を創出するための最も確実の方法の1つであり、酵素化学の有用な研究ツールとなっている。酵素機能を人工的に具現化する抗体酵素の研究からは、「どのようにして酵素機能が発揮されるのか？」また、「酵素がどのように進化してきたのか？」などの疑問について新しい知見が得られている。現在、抗体が触媒する反応の種類を増やすだけの枚挙的な研究は一段落し、X線やNMRによる触媒抗体の構造解析が報告され、触媒機構の実態が明らかにされつつある。

一方、触媒抗体の問題点も明らかになってきている。触媒抗体の触媒活性は、天然酵素に比べかなり低いのが現状であり、未だ実用に供されていない。触媒抗体の問題点は、マウスを使った免疫による作製法の諸問題に起因する。このような問題点を解決するために、現在、進化分子工学による触媒抗体の作製が検討されている。すなわち、ファージ表層提示法や酵母表層提示法を使った抗体の作製である。これは、ファージの表層タンパク質に抗体のFabやFvフラグメントを融合させ、抗体ライブラリーをファージ表層に構築する技術で、試験管内で抗体の選別ができるので、免疫法

に関わる諸問題を回避することができる¹⁾。触媒抗体作製の問題点と解決策をまとめると以下のようになる。

1) 遷移状態アナログへの結合活性が不十分である。一般的に、抗体と遷移状態アナログの解離定数 (K_d) は μM ~ nM 程度である。一方、天然酵素の遷移状態への結合はさらに強い ($K_{TS} < 10\text{pM}$)。免疫システムにおける親和性成熟 (affinity maturation) は、 nM 程度の親和性を獲得すれば完了するので、触媒抗体の作製という観点からみれば、不十分である。

(解決策) フェージ表層提示法により、親和性成熟による制限を受けることなく、抗体の選別を十分な結合活性になるまで、繰り返し行うことができる。

2) 抗体の多様性に制限がある。抗体遺伝子の組み換えにより、理論的には、 10^8 種類の多様性が生まれるが、免疫寛容機構から、その95%程度がアポトーシスによって死滅するため、多様性が不十分である。

(解決策) フェージ表層提示法により、免疫寛容による制限を受けることなく、実験室レベルでの限界として、 10^8 種の多様性をもつ抗体ライブラリーの作製が可能である。

3) パーフェクトな遷移状態アナログを合成することができない。天然酵素は、複数の触媒因子 (遷移状態の安定化、一般酸-塩基触媒、金属触媒など) の組み合わせで反応を触媒するが、このような複雑な遷移状態を単一の化合物で模倣するのは困難である。

(解決策) フェージ表層提示法では、免疫法とは異なり、複数の遷移状態アナログで繰り返し抗体を選別することができるので、それぞれの遷移状態アナログに対応する複数の触媒因子の導入が可能になる。

4) 触媒活性を調べることのできる抗体の数に制限がある。免疫法では、通常、10種から20種のモノクローナル抗体が作製され、触媒活性が調べられる。

(解決策) 酵母表層提示法では、セルソーターによる抗体の選別が可能になり、原理的には全クローンの精査が可能である。

1) Ikuo Fujii "Antibody Affinity Maturation by Random Mutagenesis" Methods in Molecular Biology Vol.248, Antibody Engineering, Humana Press, pp345-360 (2004).

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

1) 遷移状態の安定化、一般酸-塩基触媒、金属触媒など複数の触媒機構の導入する。

2) 触媒活性の向上：反応加速 ($k_{\text{cat}}/k_{\text{uncat}}$) $10^7\sim^8$ 倍を達成する。

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

1) 触媒抗体に高選択的有機合成反応を体系化する (触媒抗体法)。

2) 触媒抗体によるガン細胞特異的医薬品輸送 (抗ガン剤プロドラッグの特異的活性化)。

キーワード

1) 触媒抗体, 2) 遷移状態の安定化, 3) 遷移状態アナログ, 4) 進化分子工学,

5) フェージ表層提示法

(執筆者: 藤井 郁雄)