

東京リサーチパーク

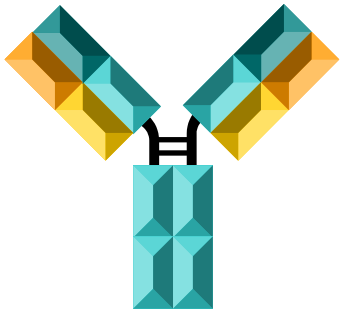
December 2, 2011

研究本部 バイオ医薬研究所長 中西 聡

Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

抗体？抗原？

免疫



Bio Adventure

KYOWA KIRIN

体を守る、体のしくみ ～免疫～

協和発酵キリン株式会社
東京リサーチパーク

免疫のしくみ

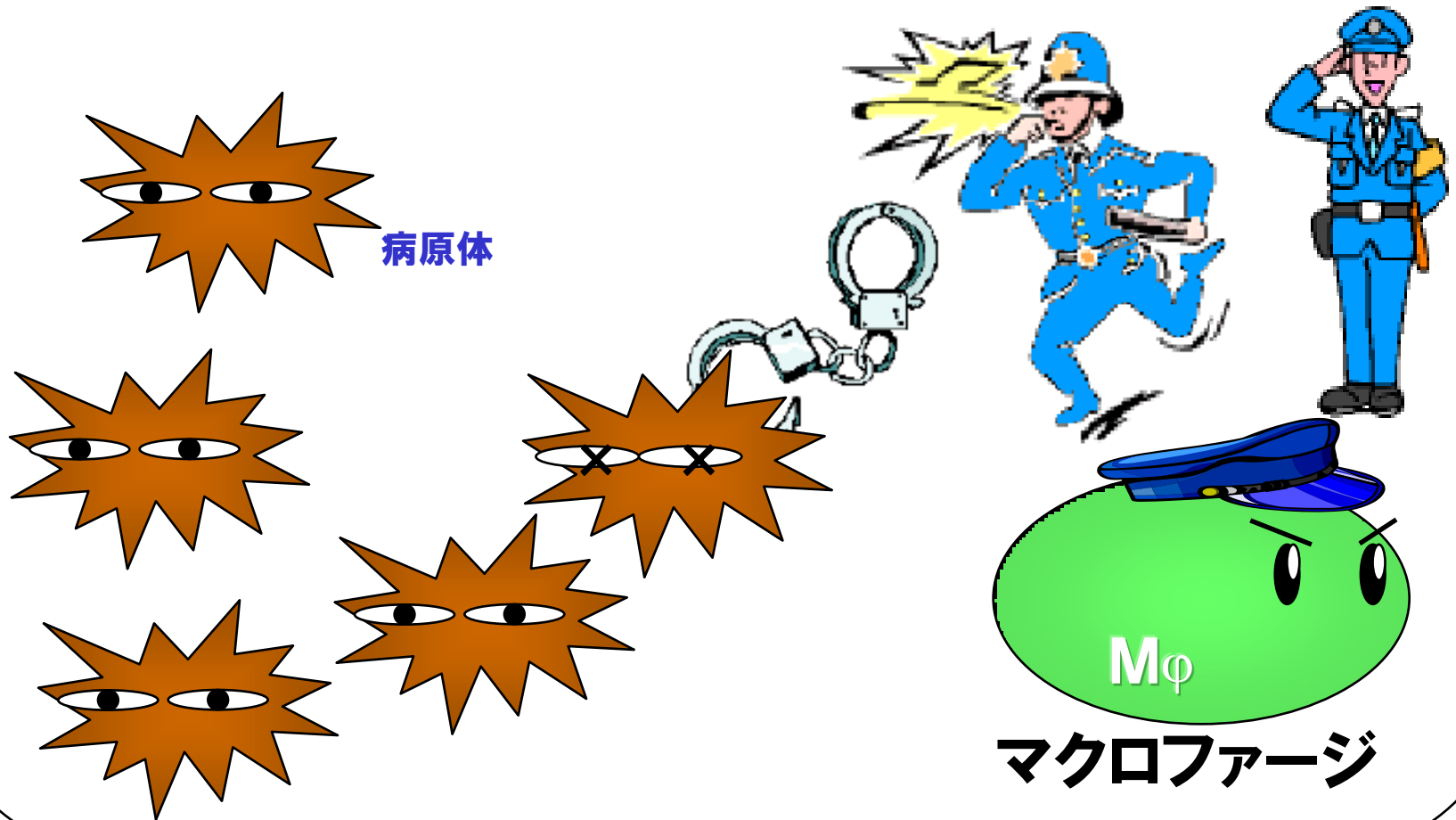
風邪の病原体を退治する免疫のしくみを見てみよう。



体の中に病原体が入って来て病気になってしまいました。

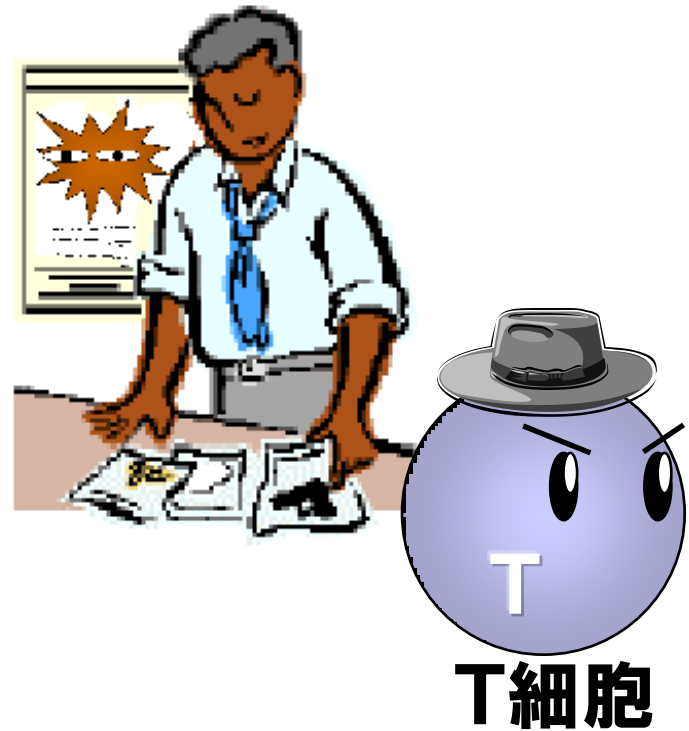
体の中には**パトロール隊のおまわりさん**がいます。
病原体を見つけると、すばやく逮捕します。

⇒ マクロファージ



逮捕した病原体の顔やカタチについて、
刑事さんが取り調べをします。

⇒ **T細胞**



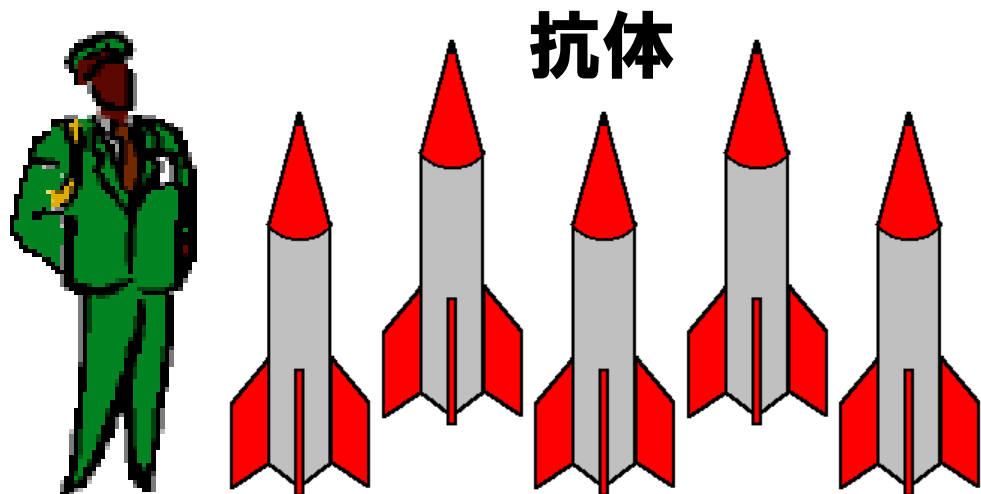
病原体の情報を**防衛軍**に知らせます。

⇒ **B細胞**

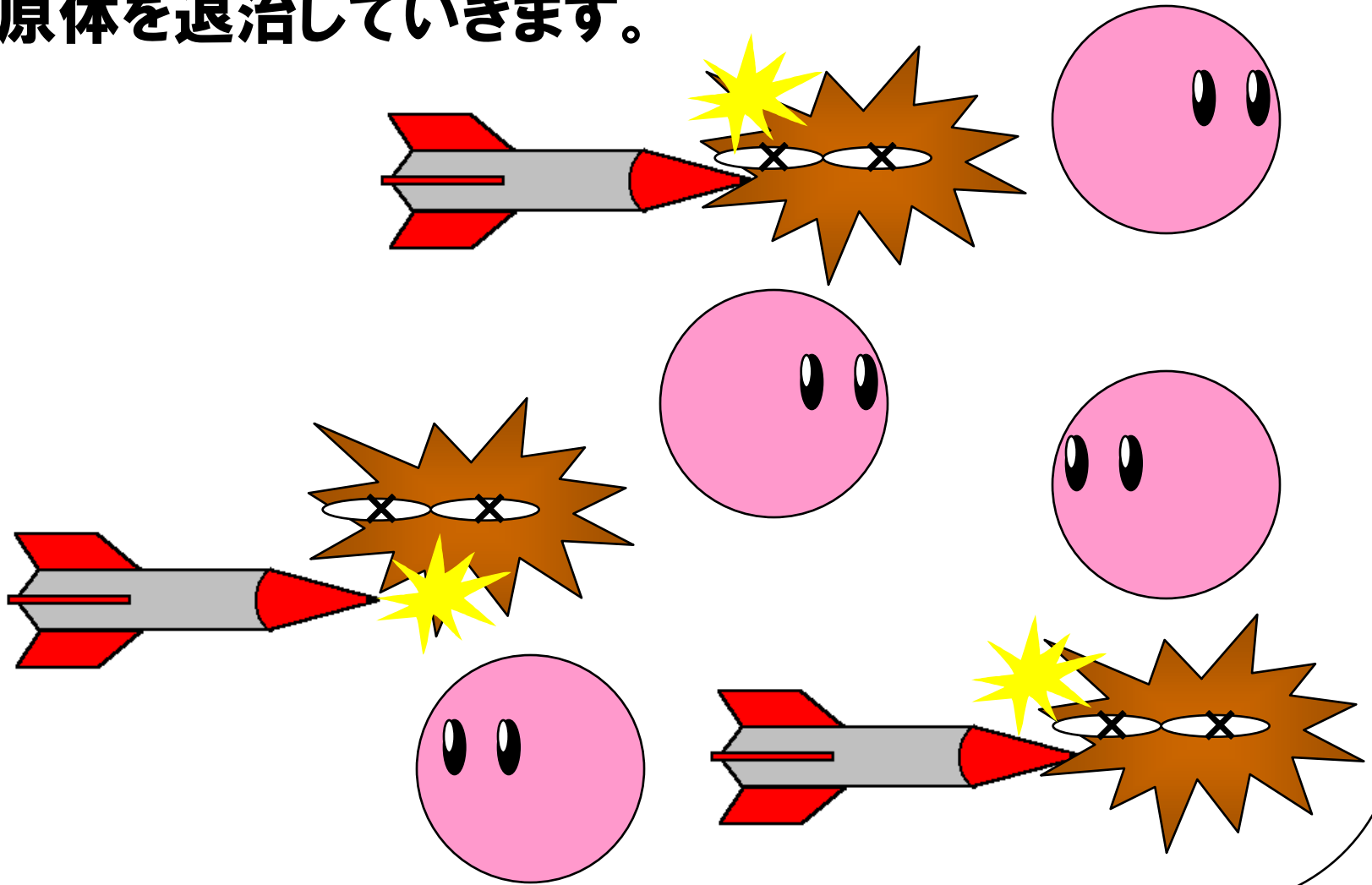


その情報をもとに病原体を倒すための**高性能追撃**
ミサイルを作ります。

⇒ **抗体**



抗体は病原体だけを狙って攻撃をして
病原体を退治していきます。



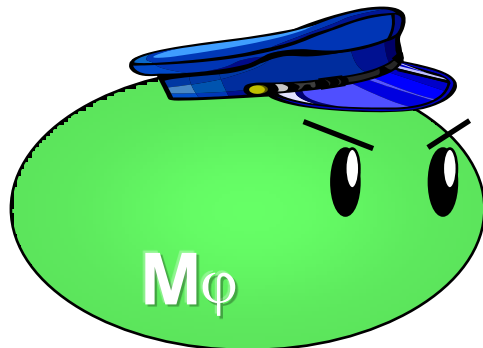
パトロール隊 おまわりさん



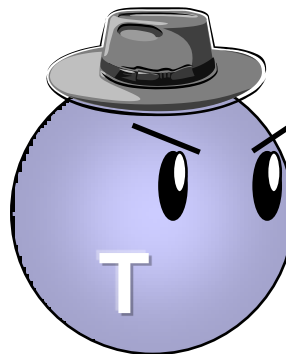
取り調べをする 刑事さん



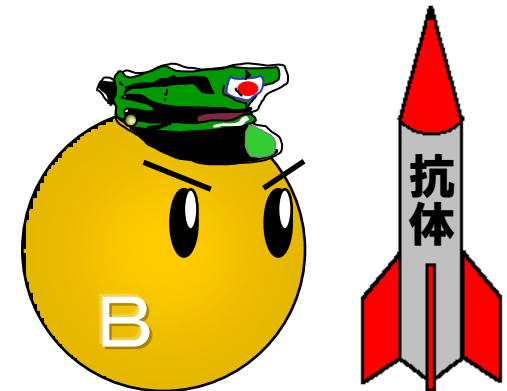
ミサイルを作る 防衛軍



マクロファージ



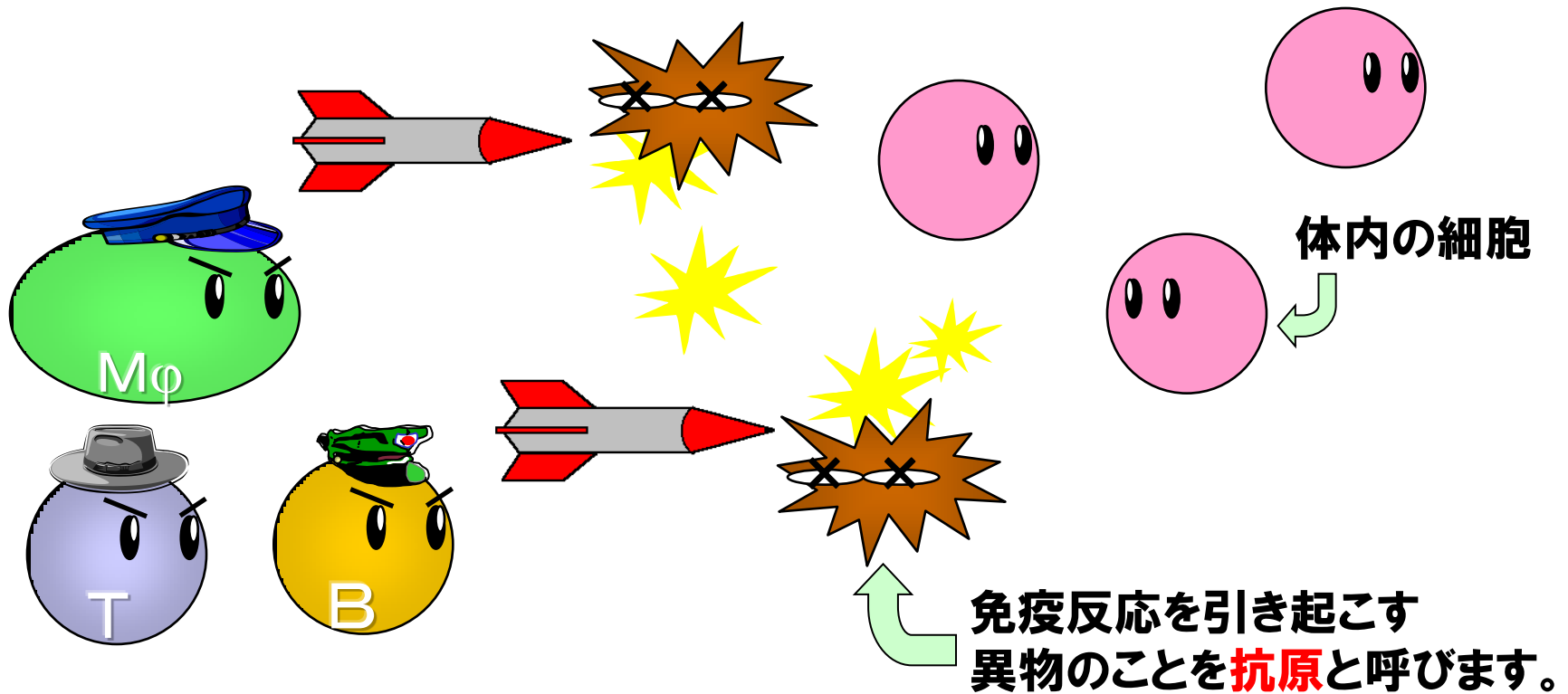
T細胞



B細胞・抗体

これらの細胞の働きが体を守っているのです。

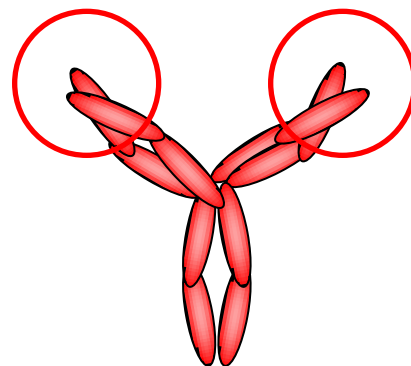
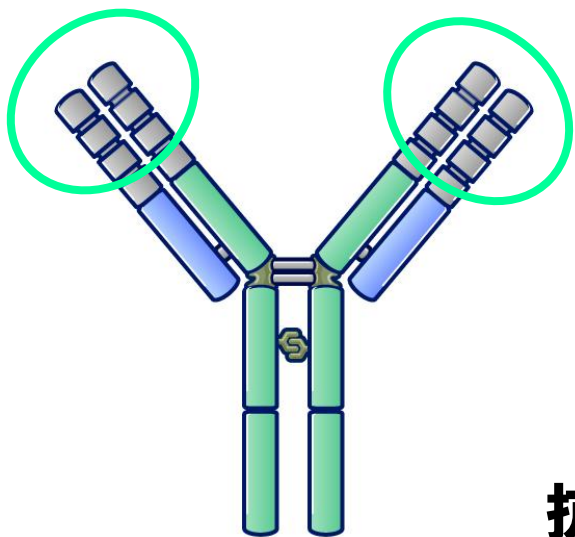
抗体は自分ではないものを区別して攻撃する
性質があります。



この性質のおかげで、体内に入ってきた異物である
病原菌やウィルスだけを退治することができるのです。

抗体はどの様にして 敵を見分けるのでしょうか？

B細胞が作る病原体などの異物(抗原)を倒す
武器のことを**抗体**と言います。

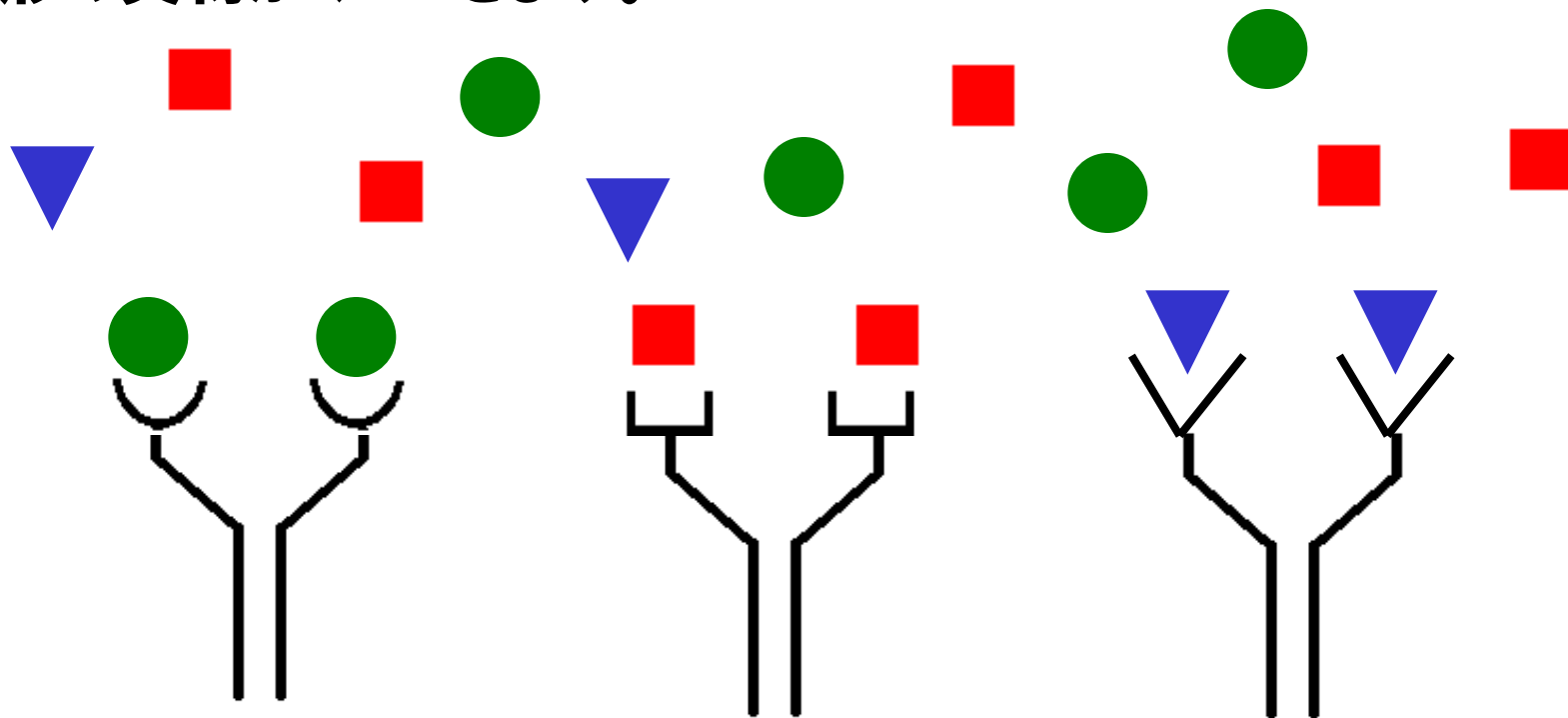


抗体の模式図

図で表すとY字の形をしていて、先端部分が異物(抗原)と結合します。**実はここがすごいんです！！**

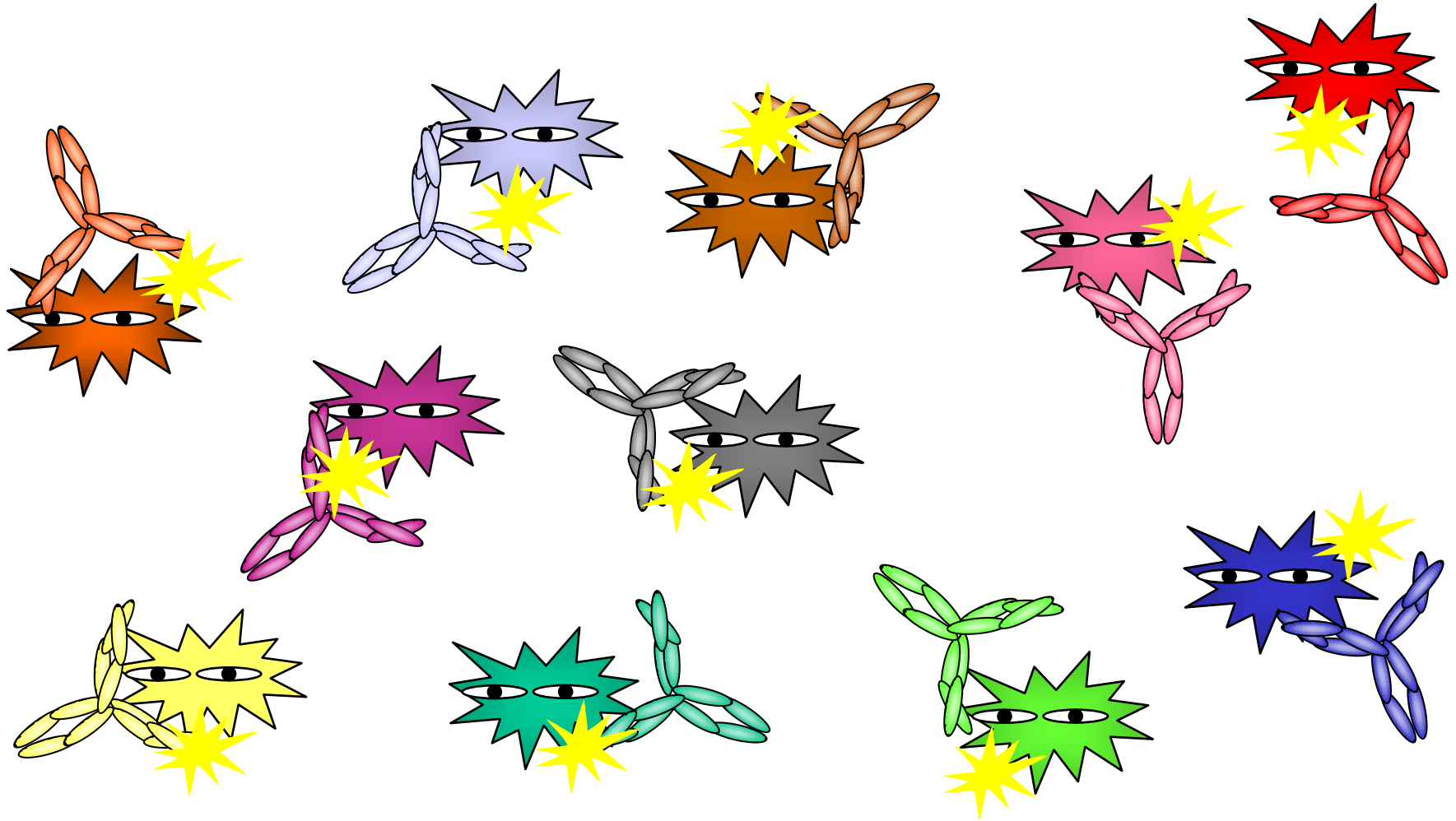
1種類の抗体は1種類の異物 としか反応しません！！

丸い受け皿を持った抗体には
丸い形の異物がくっつきます。



この性質を抗体の**特異性**といいます。

何万種類もある異物を攻撃するために・・・



何万種類もの抗体を作り出す機構(能力)が備わっています

抗体はすごいが、限界もある

KYOWA KIRIN

- 抗原の種類が限られている
- 抗体の作用機構も限られている
- 飲み薬にはできない
- 原価が高い



**抗体医薬の種類に限界がある
対象となる疾患が限られている**

抗原の種類が限られている

KYOWA KIRIN

- 抗体は、細胞の中に入ることができない
- 細胞外と細胞膜上にある抗原しか抗体医薬の標的となりえない
- ヒトの全ゲノム配列から予測されるタンパク質の数は、約6万種類
- その中で細胞外と細胞膜上にあると予測される数は、約2万種類
- したがって、抗原となりうる数は、最大約2万種類
- 実際に抗体医薬の標的となる数は、さらに少ない

FDAで承認された抗体医薬の大半は 抗がんと免疫抑制

KYOWA KIRIN

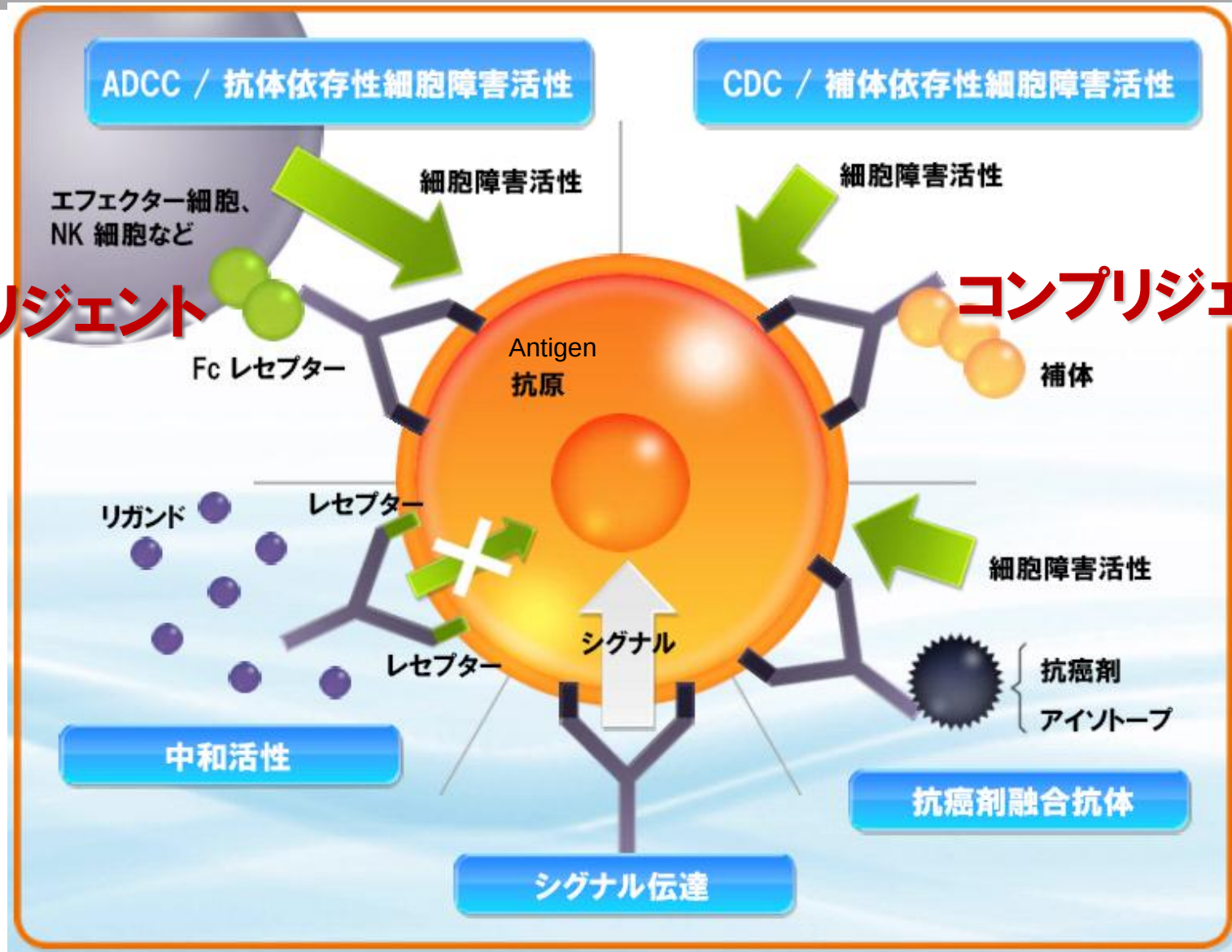
Brand name	Approval	Type	Target	Indication
Orthoclone OKT3	1986	murine	T cell CD3 receptor	Transplant rejection
ReoPro	1994	chimeric	Glycoprotein IIb/IIIa	Cardiovascular disease
Zenapax	1997	humanized	IL-2R α (CD25)	Transplant rejection
Rituxan, Mabthera	1997	chimeric	CD20	Non-Hodgkin lymphoma
Simulect	1998	chimeric	IL-2R α (CD25)	Transplant rejection
Remicade	1998	chimeric	TNF- α	Several autoimmune disorders
Synagis	1998	humanized	RSV	Respiratory Syncytial Virus
Herceptin	1998	humanized	ErbB2	Breast cancer
Mylotarg	2000	humanized	CD33	Acute myelogenous leukemia (with calicheamicin)
Campath	2001	humanized	CD52	Chronic lymphocytic leukemia
Humira	2002	human	TNF- α	Several auto-immune disorders
Raptiva	2002	humanized	CD11a	Psoriasis
Zevalin	2002	murine	CD20	Non-Hodgkin lymphoma (with yttrium-90 or indium-111)
Bexxar	2003	murine	CD20	Non-Hodgkin lymphoma
Avastin	2004	humanized	VEGF	Colorectal cancer, Age related macular degeneration (off-label)
Erbitux	2004	chimeric	EGF receptor	Colorectal cancer, Head and neck cancer
Xolair	2004	humanized	IgE	mainly allergy-related asthma
Tysabri	2006	humanized	α 4 integrin	Multiple sclerosis and Crohn's disease
Vectibix	2006	human	EGF receptor	Colorectal cancer
Lucentis	2006	humanized	VEGF-A	Macular degeneration
Soliris	2007	humanized	C5	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Cimzia	2008	humanized	TNF- α	Crohn's disease
Ilaris	2009	human	IL-1 β	Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)
Simponi	2009	human	TNF- α	Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis, and Ankylosing spondylitis
Arzerra	2009	human	CD20	Chronic lymphocytic leukemia
Prolia , Xgeva	2010	human	RANKL	Postmenopausal osteoporosis , Solid tumor`s bony metastases
Actemra/RoActemra	2010	humanized	IL-6 receptor	Rheumatoid arthritis
Benlysta	2011	human	B- cell activating factor	SLE
Adcetris	2011	chimeric	CD30	Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and Hodgkin lymphoma
Yervoy	2011	human	CTLA-4	Melanoma

抗体の作用機構も限られている

KYOWA KIRIN

ポテリジェント

コンプリジェント



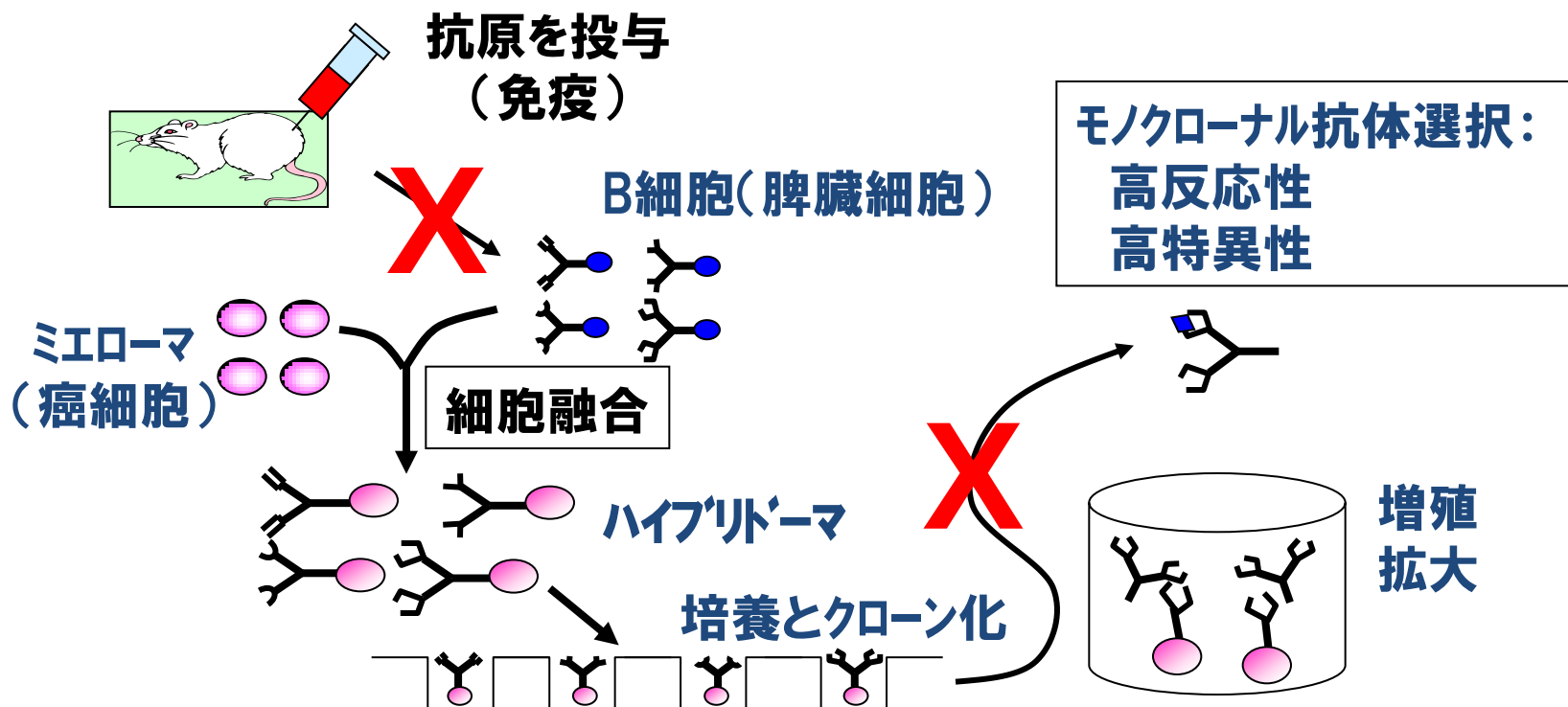
- **抗体医薬の限界を極める**
 - ✓ **標的となる抗原の種類を増やす**
 - ✓ **新しい作用機構を付与する**
 - ✓ **体内動態を変える**
- **抗体医薬から離れる**

- **抗体医薬の限界を極める**
 - ✓ **標的となる抗原の種類を増やす**
 - **取りにくい抗体を取る**
 - **新しい疾患との関係を見つける**

取りにくい抗体を取る

KYOWA KIRIN

抗原Aに対する抗体は、抗がん剤となると分かっているにもかかわらず抗体が取れないことがある



特徴的な抗体をとることができた

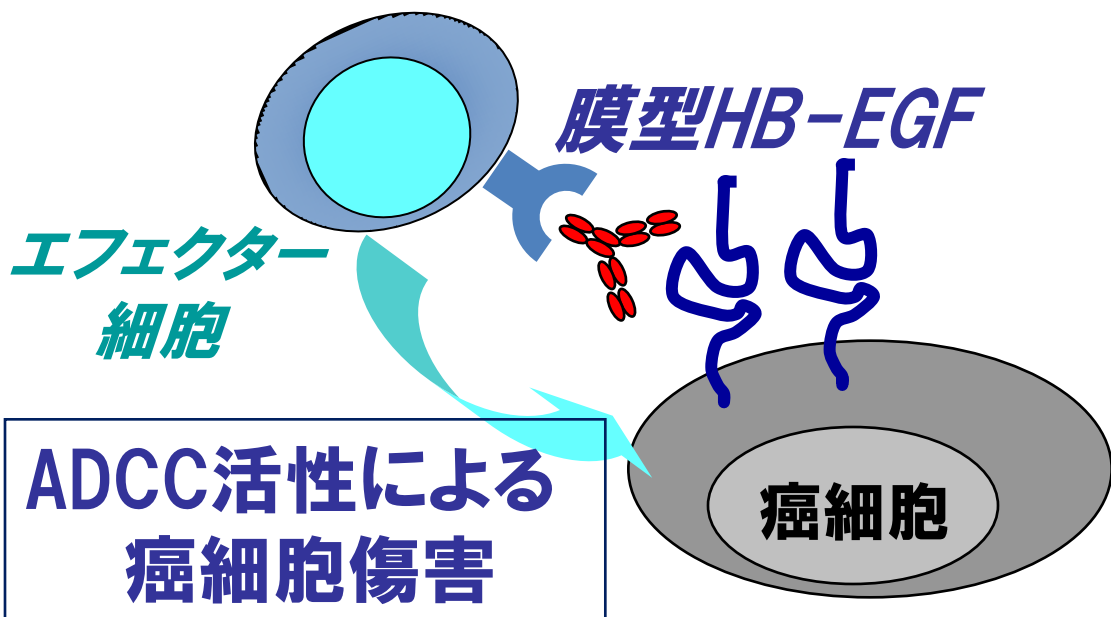
KYOWA KIRIN

開発番号	特徴	抗原	対象疾患
KHK2866	複合的な作用	HB-EGF	がん
ASKP1240	TNFレセプター スーパーファミリーに 対する拮抗作用	CD40	免疫抑制
KRN23	適度な親和性	FGF23	XLH

KHK2866は複合的作用を持つ

KYOWA KIRIN

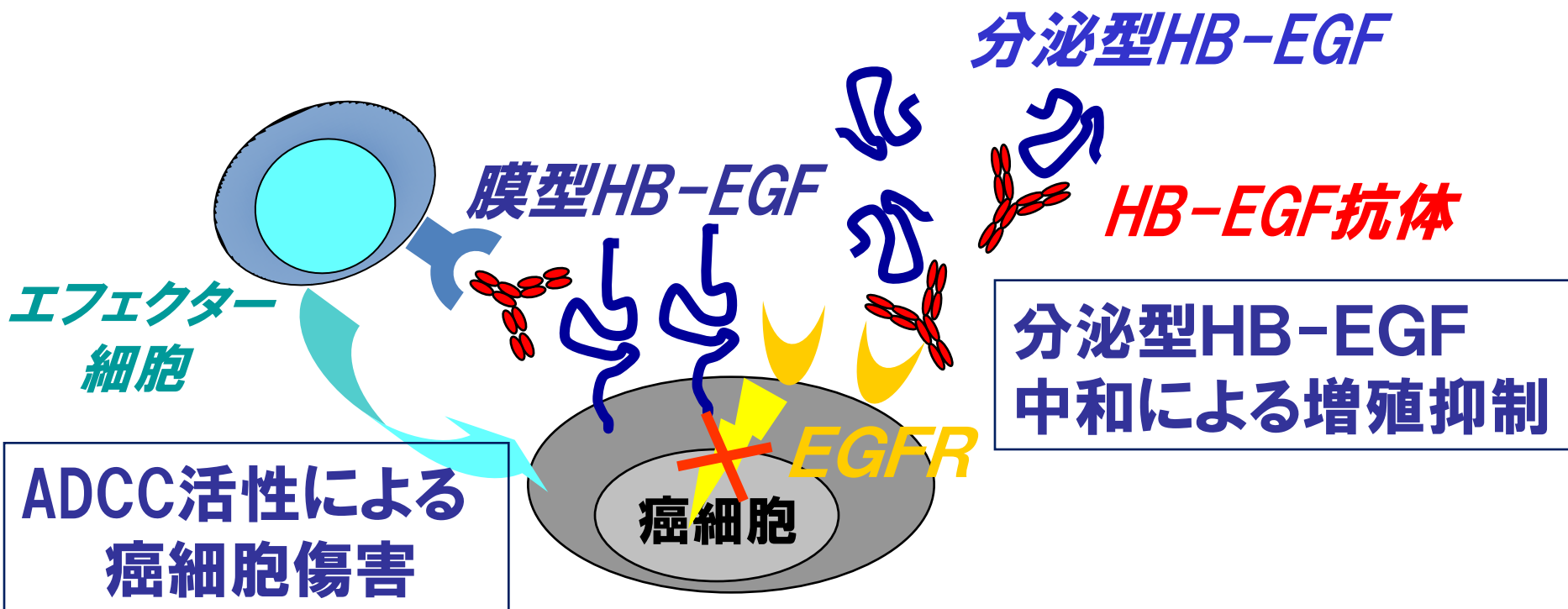
- 膜型HB-EGFを介したADCC活性



KHK2866は複合的作用を持つ

KYOWA KIRIN

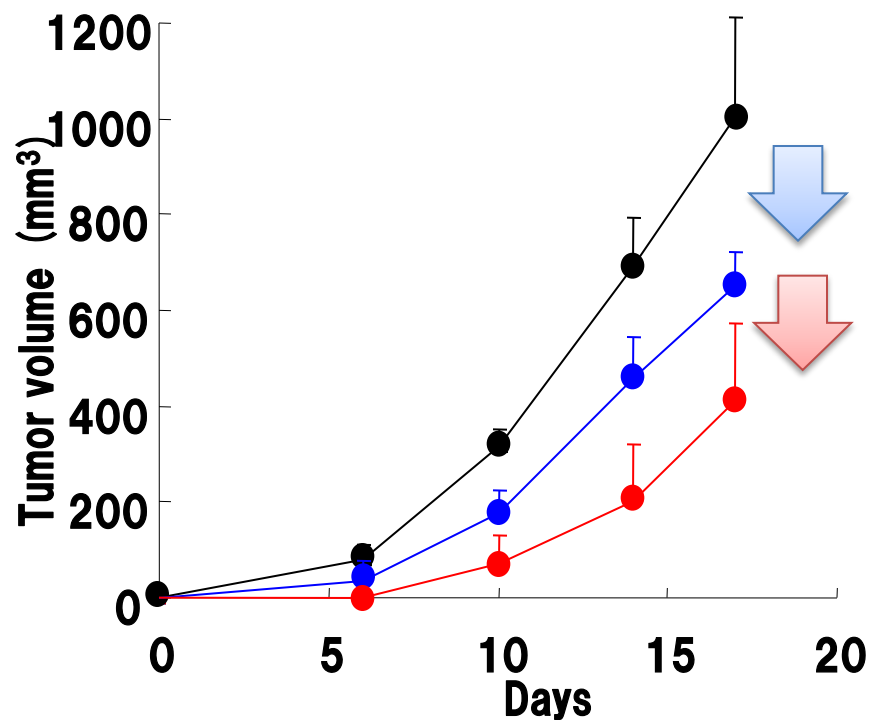
- 膜型HB-EGFを介したADCC活性
- 分泌型HB-EGFに対する中和活性



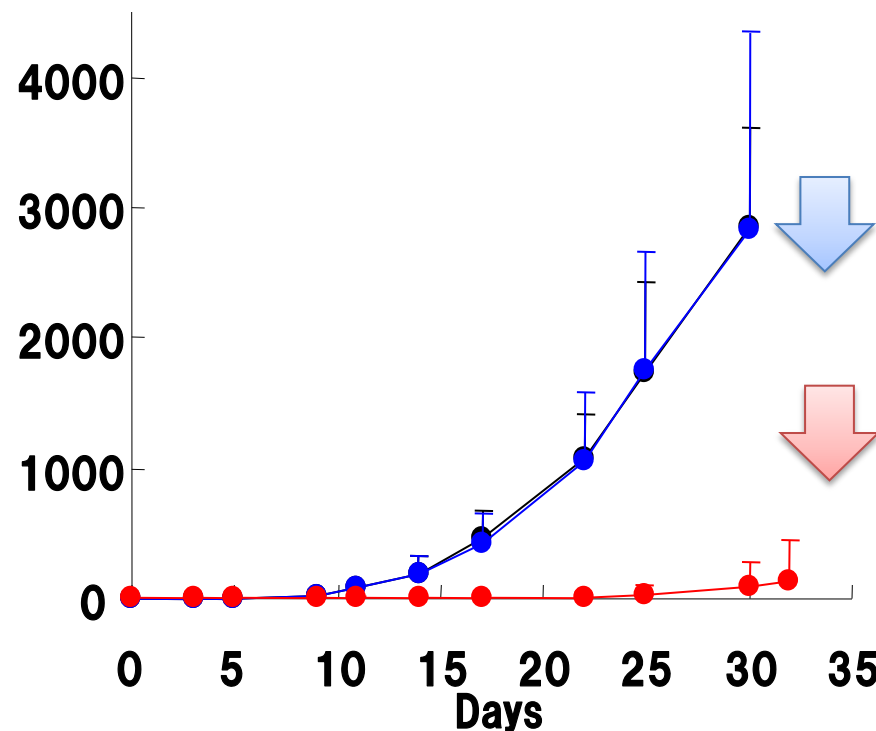
動物モデルで「中和+ADCC」が有効

KYOWA KIRIN

MCAS(ovarian cancer)



ES-2(ovarian cancer)



● Control
● 中和のみ
● 中和+ADCC

本データは、*Clinical Cancer Res.* 17, 1-9, 2011
に掲載されています

アカデミア

- ✓ KW-0761
- ✓ KRN23
- ✓ KHK4563
- ✓ KHK2866
- ✓ LIGHT

東京大学、名古屋市立大学
東京大学
東京大学
大阪大学、福岡大学
LIAI

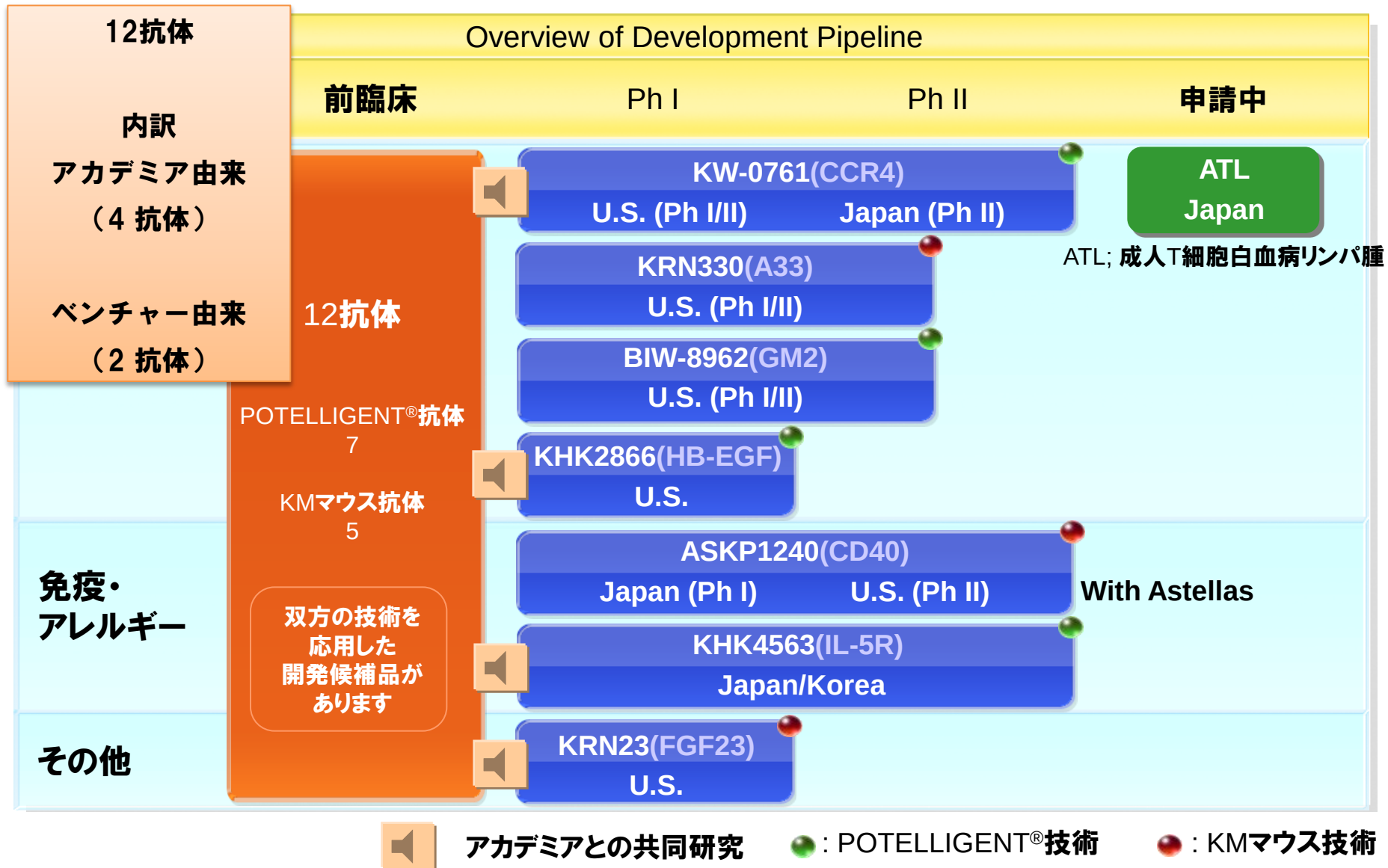
ベンチャー

- ✓ KHK2804

Arana(現 Teva)

抗体医薬の開発パイプライン (2011年10月時点)

KYOWA KIRIN

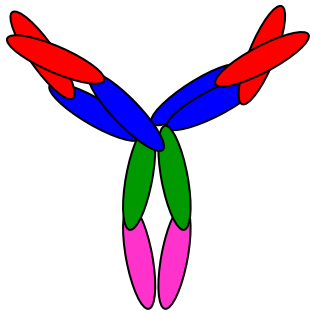


作用機構、動態を変える

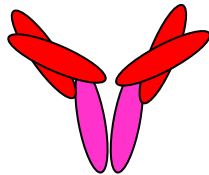
KYOWA KIRIN

低分子化⇒ 経口吸収性、脳移行性、血中動態変化
多価⇒ 新しい機能付加、特異性強化など

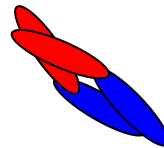
IgG



Minibody



Fab



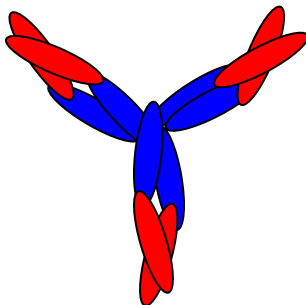
scFv



V_L



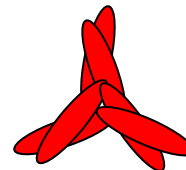
F(ab')₃



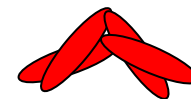
Tetrabody



Triabody



Diabody



抗体から離れる

KYOWA KIRIN

酵素（例 キナーゼ）
受容体（例 GPCR）

低分子

抗体

膜蛋白
分泌蛋白

KRN951
KW-2478
LY2523355
KHK6188
....

KW-0761
KHK4563
KRN23
KHK2866
BIW-8962
....

化合物
ライブラリー

天然物

SBDD

KMマウス

ポテリジェント技術

転写因子、アダプター蛋白など
すべての蛋白、RNA

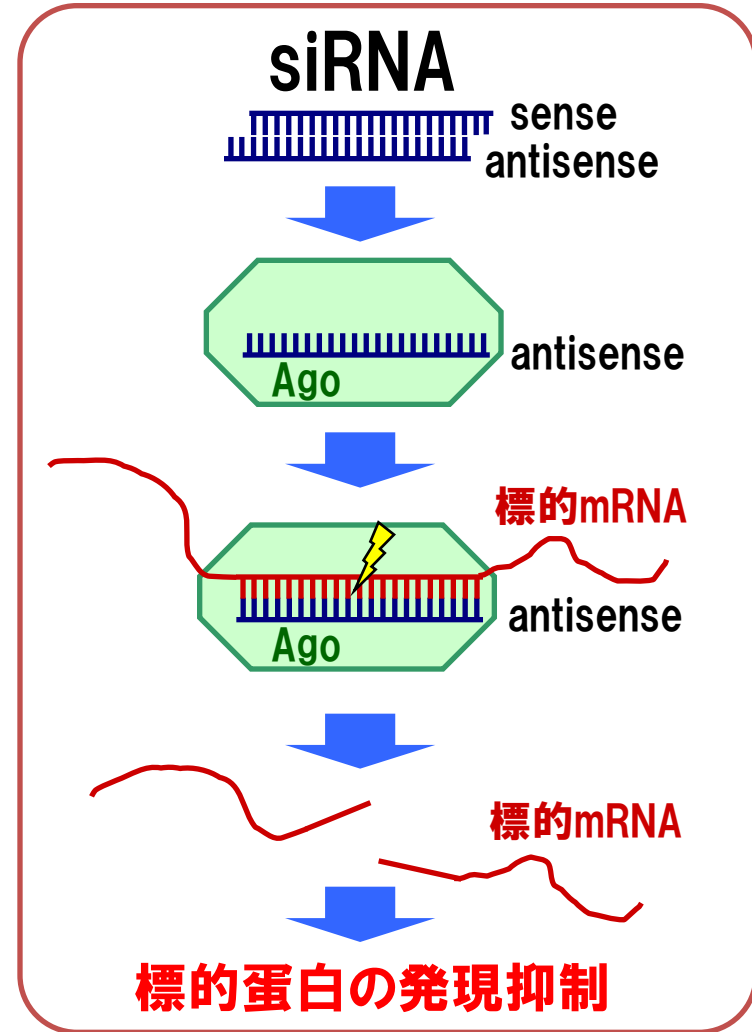
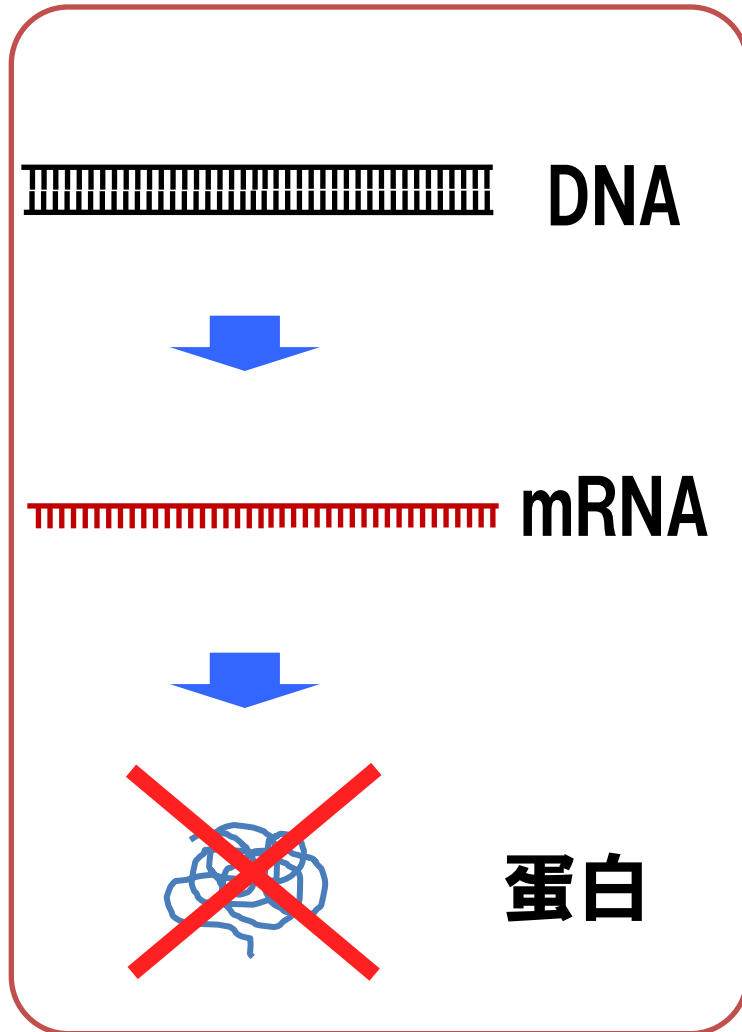
RNAi

RNAi : RNA干渉

創薬研究開発力

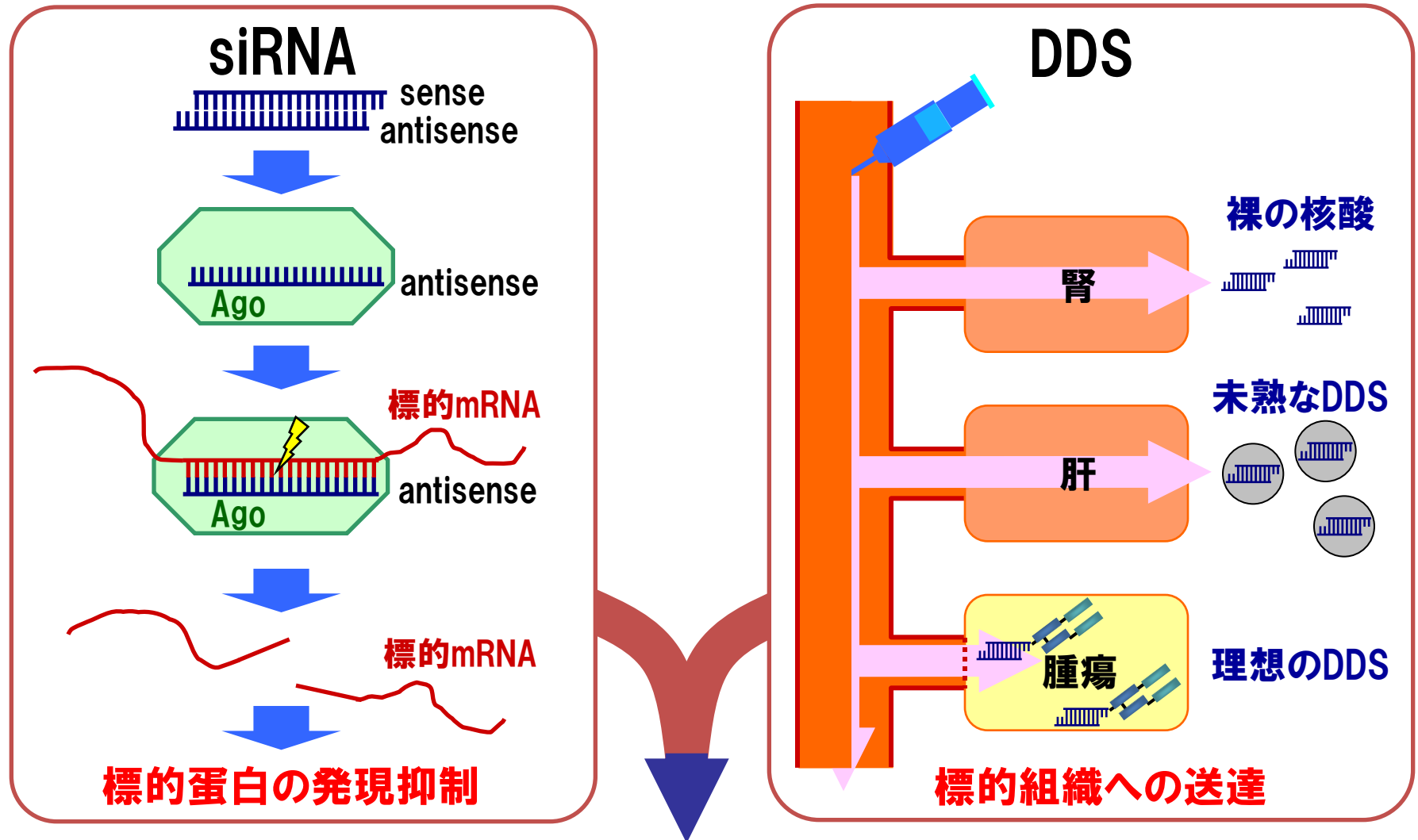
核酸医薬は、細胞内のタンパク質にも作用できる

KYOWA KIRIN



核酸医薬にはDDS技術が重要

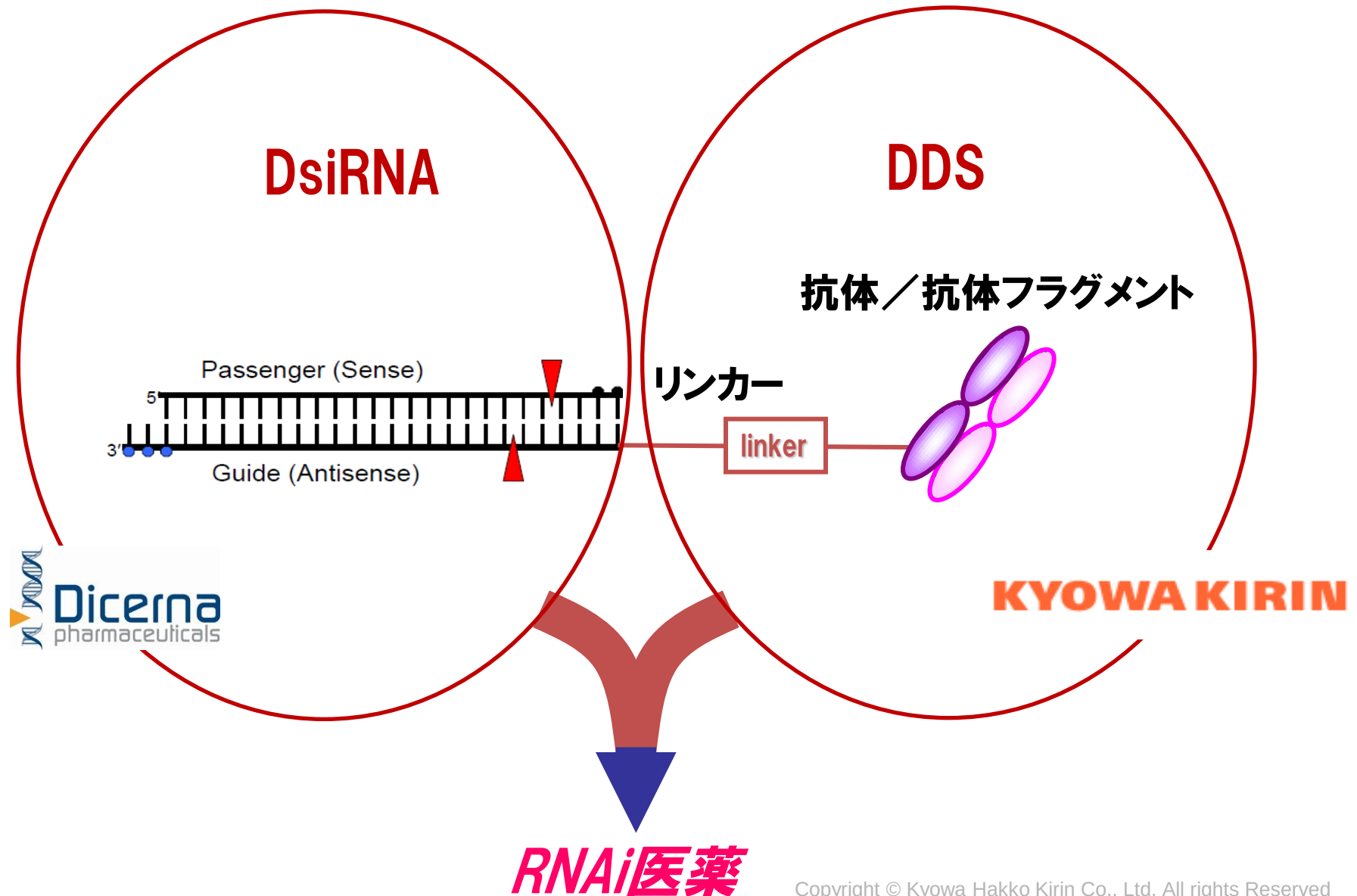
KYOWA KIRIN



RNAi医薬

協和発酵キリンの抗体、低分子技術が生きる核酸医薬

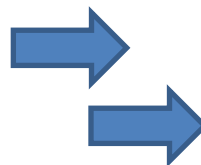
KYOWA KIRIN



- **抗体医薬のさらなる追求**
- **核酸医薬への展開**
- **これらパイプライン候補の創製と
そのための技術開発**

研究所内のチームワーク

- ✓ 旧社間の融合の仕組み
 - 人事・組織
 - 仕組み、ルール
 - チームビルディング
 - 新研究棟のコンセプト



社内ネットワーク（FRP, KKC, Hematech, BioWa, 本社）

- ✓ 日常的交流の機会
- ✓ 研究テーマの一体化



社外ネットワーク

- ✓ 研究員による日常的探索
- ✓ 海外、国内アカデミアへの派遣
- ✓ 戦略的提携

チームビルディング

KYOWA KIRIN



Kirin Beeeer!



新研究棟のコンセプト

KYOWA KIRIN



【名称】東京リサーチパーク新研究棟
(東京都町田市)

【規模】鉄筋コンクリート造
地下1階 地上3階 高さ22.6m
延べ床面積 約19,000m²

【用途】抗体医薬品を中心とした新規バイオ
医薬品の創製と、画期的医薬品の
継続的創出を可能とする革新的創薬
技術の開発および新規創薬標的の
探索・創出を行う研究施設

【特徴】

- ・ 研究ゾーンのユニット化、ゾーニングによる機能性およびフレキシビリティを実現
- ・ **広い実験室空間と吹抜けエリアによって、快適性とコミュニケーション機会を提供**
→ **研究員の発想を刺激して創造力を生む研究環境**
- ・ 明確なセキュリティゾーニングや各種警報システムの導入により安全性を確保
- ・ 周辺住民へ配慮した配置計画
- ・ 太陽光発電システムの導入、ビオトープの設置など地球環境との調和にも配慮



LIAI・KKCとの交流会(Retreat)

KYOWA KIRIN



KYOWA KIRIN