

# ファージディスプレイ法による IL-18 シグナルを 阻害するヒト抗体エンジニアリング

Human Antibody Engineering for IL-18 Signaling Inhibitor by Phage Display Technology

濱崎 隆之

Takayuki HAMASAKI

## 1. はじめに

インターロイキン-18 (IL-18) は、免疫反応を活性化するサイトカインであるが、その過剰発現は、近年、難治性アレルギーの病態との関与が明らかとなった。IL-18 誘導型アレルギーの発症機序は IgE が関与するアレルギーとは異なるため、従来の治療は効果がない。従って、IL-18 をターゲットにした分子標的薬の開発は、IL-18 誘導型アレルギーの治療に有用である。本論文は、ファージディスプレイ法とヒト抗体エンジニアリング法により、IL-18 シグナリングを阻害する完全ヒト抗体の作製とその抗体の作用機序を分子レベルで解明した結果をまとめたものである。

## 2. 実験方法及び結果

第 1 章は緒論であり、IL-18 の免疫反応における役割を示し、一般的なアレルギーと IL-18 誘導型アレルギーの発症機序を比較し、本研究の背景、目的を述べた。第 2 章では、IL-18 シグナリングを阻害するヒト scFv 抗体の単離について述べた。ヒト scFv 抗体ファージライブラリから IL-18 特異的なファージをクローン単離し、KG-1 細胞を用いたフ

ローサイトメトリ解析とバイオアッセイにより機能を解析したところ、1 クローン、h18-108 において IL-18 とレセプター間の結合を阻害し、IL-18 シグナル阻害活性が示された。第 3 章では、h18-108 抗体のシグナル阻害活性を分子レベルで明らかにした。ランダムペプチドファージライブラリと IL-18 変異体を用いた h18-108 抗体の結合エピソードを行った結果、h18-108 抗体は IL-18 のレセプター結合サイト III を構成する 98 番目のアスパラギン酸を中心とした領域に結合し、IL-18 シグナル阻害活性を示すことが明らかにされた。第 4 章は、h18-108 scFv 抗体の Fab、IgG 型を構築し、それぞれの活性を比較した。h18-108 IgG では、活性の増強が見られた。第 5 章は、本論文の総括である。

## 3. まとめ (結論)

本研究が開発した抗 IL-18 抗体は、ヒト IL-18 シグナルを阻害する最初の完全ヒト抗体であり、IL-18 を標的とした治療薬開発に貢献する。

---

学位授与日 2006 年 3 月 24 日

鹿児島大学ベンチャービジネスラボラトリ