

多様化するモダリティへの挑戦

荒井 大河

バイオメディカル分析研究部

要 旨 創薬モダリティの多様化や、医療の変化に伴い、求められる分析技術は益々高度化している。東レリサーチセンターでは最先端の医薬品やバイオマーカーなどの開発を支援すべく、新たな分析手法の開発や技術開発に取り組んでいる。ここでは、核酸医薬、抗体医薬・ADC、バイオマーカー・診断薬に関する分析事例について紹介する。

1. はじめに

近年、核酸医薬、抗体医薬・抗体薬物複合体 (Antibody Drug Conjugate, ADC)、遺伝子医薬、細胞医薬など創薬モダリティが多様化している。また、先制医療や個別化医療と言った新しいコンセプトの登場に伴い、バイオマーカーの探索・検出や診断薬に関連した研究開発が盛んに進められている。本稿では、創薬・バイオマーカーの探索や診断薬の開発などに活用可能な分析手法を紹介する。

2. 核酸医薬の解析

核酸医薬の高次構造の形成が薬理作用の発現などに影響する可能性がある場合、構造特性を評価する必要がある。核酸の構造を評価する手法として、CD (円偏光二色性) 分析やNMR 分析がある。CD スペクトルは核酸の構造に応じて特徴的なパターンを示すため、ロット間の高次構造の同等性の確認が可能である。また、温度を変化させながら測定することにより、T_m (相補塩基対の 50%が解離する温度) 値を算出することができ、核酸の熱安定性の評価が可能である。CD を用いる手法は UV (紫外線) を用いる手法に比べて夾雑物の影響を受けにくいと言う特徴がある。NMR 分析は、より詳細な構造解析が可能である。例えば、A (アデ

ニン) -T (チミン)、G (グアニン) -C (シトシン) の水素結合を形成するイミノプロトンに由来するシグナルを観測することで、二重鎖の形成・解離の状態が分かり、核酸の高次構造の同等性の確認が可能である。各シグナルを帰属することにより、部分構造の違いを解析できる。

また、核酸医薬では目的の塩基長から数塩基欠損した類縁物質の構造や含量を評価することが必須である。東レリサーチセンター (TRC) ではこれらの類縁物質について LC-MS による分析が可能である。例として、10~15 mer の S 化オリゴ核酸の混合物を測定した結果を表 1 に示す。LC の分離条件を最適化し、各 S 化オリゴ核酸を分離後、高分解能質量分析計を用いて検討した結果、モノアイソトピック質量の理論値から 1 ppm 未満で精密質量測定が可能である。

表 1 S 化オリゴの理論値との誤差

S 化オリゴ	モノアイソトピック質量		誤差 (ppm)
	理論値	計算値	
10mer	3210.3487	3210.3491	0.1
12mer	3900.4081	3900.4054	-0.7
14mer	4534.4664	4534.4632	-0.7
15mer	4854.4896	4854.4852	-0.9

$$\text{誤差 (ppm)} = (\text{計算値} - \text{理論値}) / (\text{理論値}) \times 1000000$$