

# リコモジュリン<sup>®</sup>開発研究物語

旭化成ファーマ(株) 医薬営業本部 ARTプロジェクト 学術グループ 図師通孝

## ■はじめに

リコモジュリン<sup>®</sup>は、ヒトの血管内皮細胞膜上に存在し、血液凝固系をコントロールしている蛋白であるトロンボモジュリン (TM) (図) の細胞膜外部分を遺伝子組換え技術を用いて生産したものである。血液の凝固線溶系の研究は、1980年代初めまでにその概要が解明され、その後は調節系についての研究が進展していった。さらに、遺伝子工学の進歩により、血液凝固線溶系のさまざまな因子の遺伝子構造についても次々と明らかにされていった。現在、血液凝固の調節系として最も重要と考えられているプロテインC (PC) -TM系についても、1982年の米国のエスモン博士によるウサギTMの発見を契機に大きく研究が進捗した。同時にその優れた調節作用に着目し医薬品とするための遺伝子クローニング競争が激化し、ヒトPCについては1985年に遺伝子クローニングがなされ、この領域の残された大きなターゲットとしてヒトTMの遺伝子クローニングに世界的に注目が集まっていた。

その頃、旭化成工業(現旭化成ファーマ)でも、遺伝子組換え技術による医薬品のターゲットとしてヒトTMに注目しており、当時ヒト肺由来TMの純化精製の研究をされていた三重大大学の鈴木宏治博士(現三重大学理事)と米国でヒト胎盤由来TMの純化精製の研究をされ帰国された鹿児島大学の丸山征郎博士(現鹿児島大学教授)との三者によるヒトTMの遺伝子クローニングを目指した共同研究が開始された。

## ■ヒトTMの遺伝子クローニング

TMは血管内皮細胞膜上に存在する蛋白質であるため、当初は、精製ヒトTM蛋白のN末端のアミノ酸配列の情報から作製したDNAプローブを用いてヒト臍帯静脈血管内皮細胞cDNAライブラリーをスクリーニングするという通常の方法を試みた。

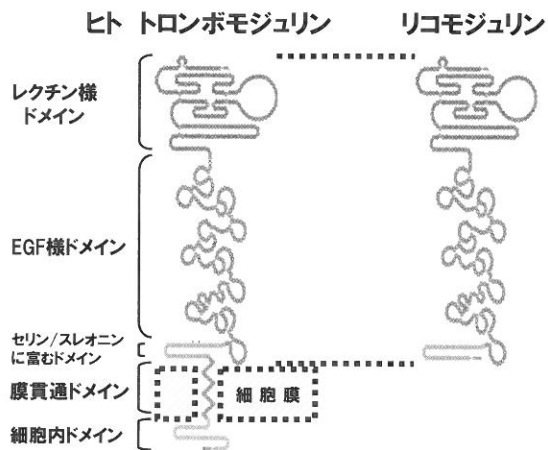


図 ヒトトロンボモジュリンおよびリコモジュリン<sup>®</sup>

しかし、当時の技術的水準では困難を極め、さまざまな方法を試みた結果、最終的にはヒト肺cDNAライブラリーから抗体を用いた発現クローニングにより部分断片を得、その配列の情報に基づいて、徐々に上流のcDNA断片をスクリーニングしていくという手法で、まさに這うようにして1987年ヒトTMcDNA全長のクローニングに成功し特許出願と論文投稿を行った。その後、ゲノムヒトTM遺伝子のクローニングにも成功した。結果的にヒトTMの遺伝子クローニング競争は、三重大学・鹿児島大学・旭化成の日本グループと、米国の大学の2グループの計3グループの争いとなり、論文投稿で日本グループが約1カ月先んじたという僅差の勝利であった。

クローニングに引き続き、TMのドメイン構造と機能の解明を進め、抗凝固作用の活性部位(EGFドメインの後半部)を同定し、さらに、水に不溶性の膜蛋白であるTMの細胞膜外部分のみを発現させることにより、可溶性の蛋白として安定的に生産できることを見出した。このようにして誕生したのがヒトTMの細胞膜外の部分すべてを遺伝子組換