

2025 年 8 月 28 日

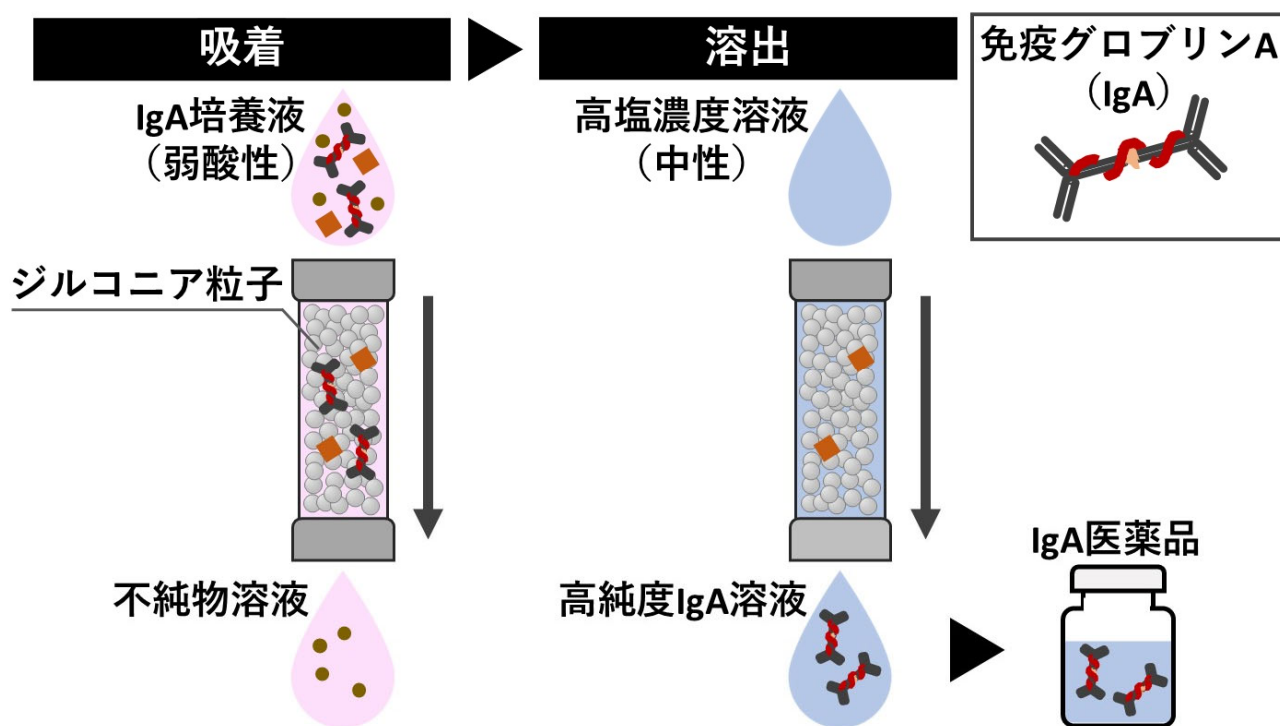
国立研究開発法人 産業技術総合研究所／国立大学法人北海道大学／国立大学法人筑波大学

免疫グロブリン A を安価で簡便に精製できる技術を開発

免疫グロブリン A の医薬品開発の促進に貢献

ポイント

- 安価なジルコニア粒子を使った免疫グロブリン A (IgA) の精製技術を開発
- 使用する溶液の pH および塩濃度を変えるだけで簡便に精製可能
- 感染症予防やパンデミック対策に効果が期待される IgA 医薬品開発を促進



概要図 ジルコニアカラムを用いた IgA の精製のイメージ

概要

国立研究開発法人 産業技術総合研究所（以下「産総研」という）材料基盤研究部門 狩野彰吾 リサーチアシスタント、加藤且也 中部センター所長代理、平野篤 上級主任研究員は、北海道大学 総合イノベーション創発機構 ワクチン研究開発拠点 田畑耕史郎 特任助教、筑波大学 数理物質系 白木賢太郎 教授と共同で、安価な無機材料であるジルコニア粒子を用いた免疫グロブリン A (IgA) の精製方法を開発しました。

IgA は、からだの粘膜表面に多く存在する免疫タンパク質の一種であり、ウイルスや細菌からの感染を防ぐ効果を持ちます。このことから、経鼻投与などによって簡便に利用できる感染症予防薬 (IgA 医薬品) への応用が期待されていますが、実用化には至っていません。その要因の一つが、IgA の純度を高めるために行われる「精製」工程のコストです。医薬品として利用するためには、高純度の精製が必要不可欠です。しかしながら、IgA の精製には、IgA

を特異的に吸着するように設計された高価な有機材料を用いたカラムが主に用いられており、それが生産コストの増加につながっています。

本研究では、安価な無機材料であるジルコニア粒子を用いた IgA の新しい精製方法を開発しました。この方法では、ジルコニア粒子を充填したカラム（以下、ジルコニアカラム）に未精製の IgA 溶液を流し、pH や塩濃度を調整することで、IgA を選択的に回収することが可能です。使用する溶液の pH は弱酸性から中性の範囲であるため、IgA の構造や機能に与える影響を最小限に抑えることができます。ジルコニアは天然に豊富に存在する安価な材料であるため、従来の精製方法と置き換えることで、生産コストの大幅な削減が見込まれます。本技術は、IgA 医薬品の研究開発や実用化を加速させ、感染症の予防やパンデミック対策に貢献することが期待されます。

この研究成果の詳細は、2025 年 8 月 27 日に「*ACS Applied Materials & Interfaces*」に掲載されました。

下線部は【用語解説】参照

開発の社会的背景

免疫グロブリン（抗体とも呼ばれる）は、脊椎動物の免疫系によって作られ、ウイルスや細菌などの病原体を特異的に認識し、中和・排除する働きを担っています。免疫グロブリンは、IgA のほかに、免疫グロブリン G (IgG) や免疫グロブリン M (IgM) など、さまざまなタイプのものが知られています。中でも IgA は、からだの粘膜表面に存在し、病原体の侵入を防ぐ役割を果たしていることから、感染症の予防を目的とした医薬品への応用が期待されています。現在、感染症への対策としてワクチンが広く使用されていますが、ワクチンには感染症の重篤化を防ぐ効果はあるものの、感染、つまり、病原体の体内への侵入そのものを防ぐ効果はほとんどありません。一方、IgA には、病原体の侵入そのものを防ぐ感染症予防効果が期待されています。また、ワクチンは投与から効果が現れるまでに数日を要しますが、IgA は投与後わずか数時間で効果を示すことから、即効性の面でも非常に有望視されています。

通常、IgA を人工的に生産する際にはヒト細胞が使用されますが、その過程で細胞由来のさまざまな不純物が混入します。これらの不純物は、体内に投与された際に炎症などの副作用を引き起こす可能性があるため、IgA を医薬品として使用するには、IgA の高純度精製が不可欠です。現在、IgA の精製には、IgA を特異的に吸着するように設計されたカラム（アフィニティカラム）が主に使用されています。しかし、このカラムは非常に高価であり、IgA の生産コストに大きな影響を与えています。したがって、生産コストを低く抑えながら、高純度の IgA を得ることができる新しい精製技術の開発が求められています。

研究の経緯

産総研では、これまで、ジルコニア粒子が IgG や IgM の精製に利用できることを示してきました（[2019 年 1 月 28 日産総研プレスリリース](#)、[2021 年 2 月 9 日産総研プレスリリース](#)）。しかしながら、IgA は、IgG や IgM とは構造が大きく異なるうえ、単量体や二量体などの多様な構造をとるため、本粒子による高純度精製技術は確立していませんでした。本研究では、ヒト細胞から得られる各種 IgA の高純度精製技術を確立するために、多孔質ジルコニア粒子を用いたカラムの作製と、精製条件の最適化に取り組みました。

なお、本研究開発は、日本医療研究開発機構（AMED）、国立研究開発法人 科学技術振興機構（JST）次世代研究者挑戦的研究プログラム（SPRING）、公益財団法人 池谷科学技術振興財団による支援を受けています。

研究の内容

本研究では、スプレードライと呼ばれる手法によって数十ナノメートルの微粒子を直径数十マイクロメートルの球状に集合させた多孔質粒子を作製しました。この多孔質粒子を充填したジルコニアカラムを用いて（図 1）、クロマトグラフィーと呼ばれる手法で IgA を精製しました。今回精製した IgA は、単量体 IgA、二量体 IgA、分泌型 IgA の 3 種類です（図 1）。単量体 IgA は、IgA の基本構造であり、重鎖と軽鎖と呼ばれるタンパク質から構成されています。二量体 IgA は、単量体 IgA が二つ、J 鎖と呼ばれるタンパク質を介して結合したものです。分泌型 IgA は、二量体 IgA に分泌成分と呼ばれるタンパク質が結合したものです。分泌成分は IgA の安定性を高める役割を担うため、分泌成分が結合した分泌型 IgA は医薬品として特に期待されています。

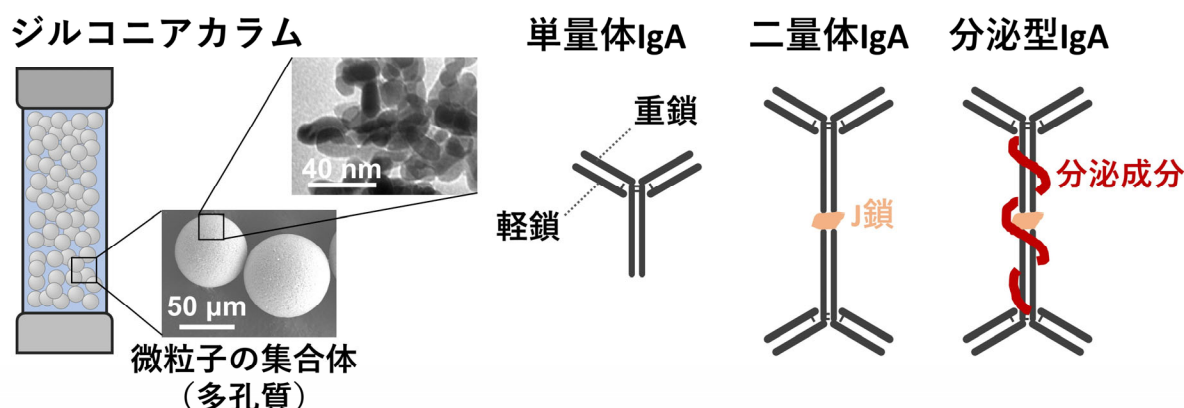


図 1 ジルコニアカラムおよび単量体 IgA、二量体 IgA、分泌型 IgA の構造の模式図。ジルコニアカラムには、直径数十マイクロメートルの多孔質のジルコニア粒子が充填されている。ジルコニア粒子のナノメートルスケールでの構造は透過型電子顕微鏡（TEM）を用いて、マイクロメートルスケールでの構造は走査型電子顕微鏡（SEM）を用いて観察した。

IgA 精製条件の最適化のために、溶液の塩濃度や pH を系統的に検討しました。図 2 に単量体 IgA の精製の結果を示します。図 2 左の赤線は、ジルコニアカラムから出てくる溶液の吸光度の時間変化（クロマトグラム）を示しており、吸光度の上昇はタンパク質あるいは不純物が検出されたことを意味します。まず、弱酸性（pH 5）に調整された IgA 培養液をジルコニアカラムに通すことで一つの吸光度のピークが観察されました。その後、中性（pH 7）かつ高塩濃度に調整された溶液をカラムに通したところで二つ目の吸光度のピークが観察されました。それぞれのピークに含まれる成分をゲル電気泳動で調べたところ、一つ目のピークにはタンパク質ほとんど含まれておらず、二つ目のピークに目的の IgA（重鎖および軽鎖）が含まれていることが確認されました。二つ目のピークに対する実際のゲル電気泳動の結果を図 2 右に示します。精製前と比較して IgA 以外の不純物が大幅に減少していることがわかります。

このことから、IgA 培養液中に含まれる核酸などのタンパク質ではない不純物はジルコニアカラムを通過する一方で、IgA を含むタンパク質はジルコニア粒子に吸着すること、また、中性で塩濃度の高い溶液を通すことで粒子に吸着していた IgA が溶出することがわかります（概要図参照）。IgA 以外のタンパク質性の不純物は IgA 回収後もジルコニアカラム内に残存しますが、カラムに洗浄液を流すことで除去可能であるため、カラムの再利用も可能です。これらの結果から、ジルコニアカラムを使用することで、目的の IgA を高純度で精製できることが明らかになりました。

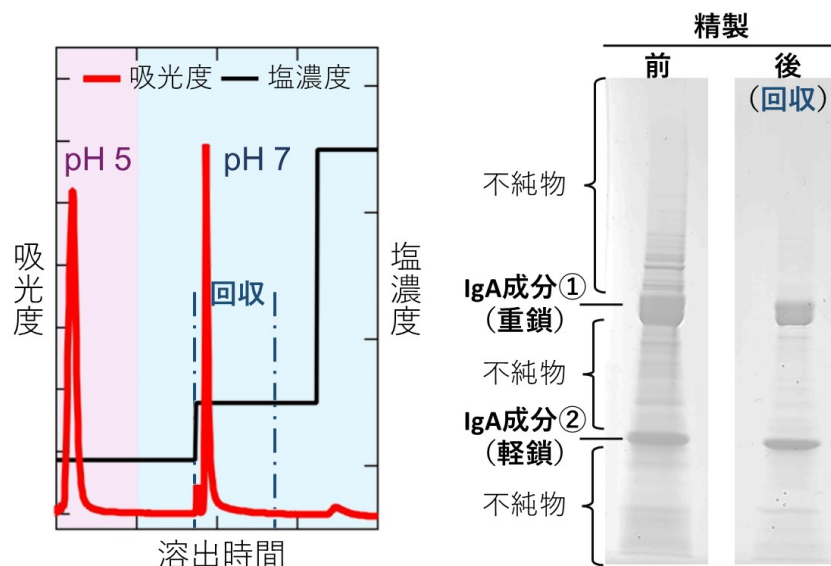


図2 ジルコニアカラムを用いた単量体 IgA の精製。(左) 精製時のクロマトグラム ((黒) 塩濃度、(赤) 吸光度 (IgA および不純物の検出に利用))、(右) ゲル電気泳動を用いた純度評価。バンドの位置はタンパク質の分子量に対応し、バンドの濃さはタンパク質の濃度に対応する。回収したサンプルには、IgA に対応するバンドのみが濃く示されていることから、IgA が精製されたことがわかる。精製方法：低い塩濃度（弱酸性）の条件で IgA 培養液をカラムに流すことで IgA をジルコニア粒子へ吸着させ、その後、塩濃度および pH を上昇させることで IgA を回収した。 ※原論文の図を改変したものを使用しています。

図3 に、同様の操作によって精製した二量体 IgA および分泌型 IgA の結果を示します。ゲル電気泳動の結果、どちらの IgA においても、精製前と比較して不純物に由来するバンドが大幅に減少していることが確認されました。このことから、二量体 IgA と分泌型 IgA も、単量体 IgA と同様に、ジルコニアカラムを用いて高純度に精製できることが明らかになりました。

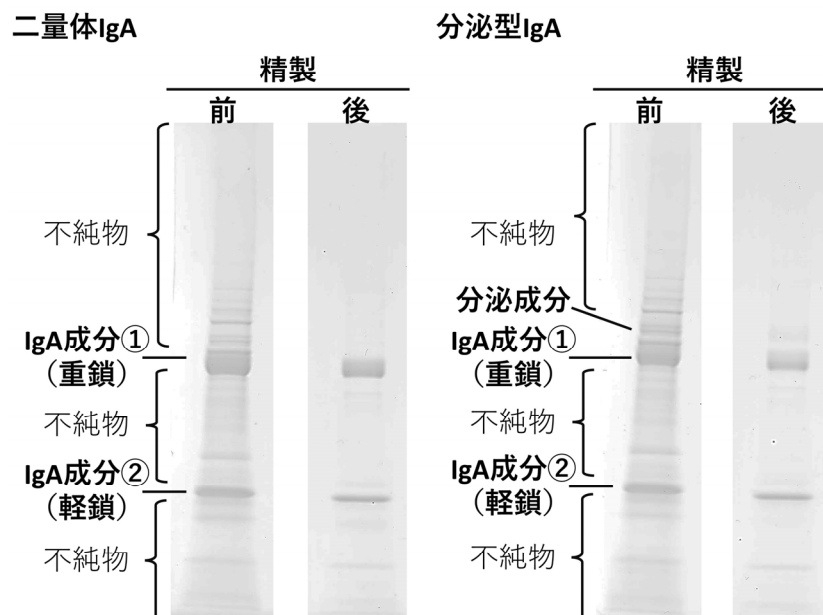


図3 ジルコニアカラムを用いた二量体 IgA、分泌型 IgA の精製。ゲル電気泳動を用いた二量体 IgA (左) と分泌型 IgA (右) の純度評価。精製方法：低い塩濃度（弱酸性）の条件で IgA 培養液をカラムに流すことで IgA をジルコニア粒子へ吸着させ、その後、塩濃度および pH を上昇させることで IgA を回収した。なお、厳密には、二量体および分泌型 IgA 抗体には、J 鎖と呼ばれるタンパク質も含まれるが、分子量（存在量）が小さいため本手法では確認できなかった。

※原論文の図を引用・改変したものを使用しています。

以上の結果は、ジルコニア粒子が3種類のIgA（単量体IgA・二量体IgA・分泌型IgA）の高純度精製に利用できることを示しています。本精製方法では、使用する溶液のpHが弱酸性から中性であるため、IgAの構造が壊れて機能が失われるリスクも低いと考えられます。

ジルコニアは模造ダイヤモンドとも言われ、高圧耐性を有していることから、高水圧・高流速の条件でも使用可能です。また、古くからさまざまな分野で使用されており、生体への安全性も高いことが示されています。このことから、ジルコニア粒子を用いたIgAの精製は、安価かつ簡便であるだけでなく、安全かつ高速に実施できることに特長があります。

今後の予定

今回、IgAを高純度で精製できることを確認しました。ただし、精製収率については、さらなる改善の余地があると考えております。今後、ジルコニア粒子の表面を改質し、収率を向上させることで、より実用性の高いIgA精製技術を確立していきます。

論文情報

掲載誌：*ACS Applied Materials & Interfaces*

論文タイトル：Purification of Immunoglobulin A Using Mesoporous Zirconia Particles Coated with Phosphate

著者：Shogo Kanoh, Koshiro Tabata, Shinji Saito, Erika Onuma, Hatsuho Usuda, Kentaro Shiraki, Katsuya Kato, Atsushi Hirano.

DOI：doi.org/10.1021/acsami.5c11319

用語解説

ジルコニア（二酸化ジルコニウム）

ジルコニウムの酸化物であり、高い耐熱性・耐薬品性を示す。生体適合性にも優れており、歯科インプラントや人工骨などの医療分野でも使用されている。

免疫グロブリン

体内に侵入した細菌やウイルスなどの異物に結合し、それらの働きを抑制または排除する機能をもつタンパク質。抗体とも呼ばれる。免疫グロブリンA（IgA）、免疫グロブリンG（IgG）、免疫グロブリンM（IgM）など、複数の種類が存在する。

カラム

クロマトグラフィーに用いられる筒状の部材であり、内部に吸着材（充填剤）を充填して使用する。試料をカラムに通過させた際の吸着時間の差を利用して試料中の成分の分離を行う。

アフィニティカラム

特定の分子と強く結びつく性質（アフィニティ）を利用して、目的の物質だけを選択的に捕まえるカラムのこと。例として、抗体や酵素などの生体分子の精製に用いられる。

スプレードライ

ジルコニア等の微粒子を分散させた液体を霧状にし、熱風で瞬時に乾燥させて多孔質の粉末粒子を得る方法。

クロマトグラフィー

タンパク質を始めとする分子の性質（大きさ、電荷、吸着性など）の違いを利用して、それらを分離・精製する手法。本研究では、ジルコニア粒子への吸着のしやすさの違いを利用して IgA を分離した。

吸光度

光が物体を通過する際の光の吸収量（減衰量）の指標。試料にタンパク質（や核酸）が多く含まれる場合、280 nm の波長をもつ光が吸収されやすく、吸光度が上昇する。

ゲル電気泳動

試料中のタンパク質を種類や量を可視化する実験手法。得られるバンドの位置はタンパク質の分子量によって異なり、バンドが濃く太いほどタンパク質の量が多いことを示す。

収率

投入した試料に含まれる目的物質（本研究では IgA）のうち、実際に回収できた量の割合を示す指標。精製や分離操作における回収効率の評価に用いられる。

機関情報

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

<https://www.aist.go.jp/>

ブランディング・広報部 報道室 hodo-ml@aist.go.jp

国立大学法人北海道大学

<https://www.hokudai.ac.jp/>

社会共創部 広報課 jp-press@general.hokudai.ac.jp

国立大学法人筑波大学

<https://www.tsukuba.ac.jp/>

広報局 kohositu@un.tsukuba.ac.jp