

BIOPEPのコア技術とノウハウ

Norbert Benattar

BIOPEPは 2003年8月にHORIBA ABXグループに加わった。主に止血に使用される最先端のペプチド関連技術が専門で、Pentra 400にはこの技術が応用されている。BIOPEPはまた最新の研究設備を持ち、グループ内にその高度先端試薬の専門知識と革新的な診断技術の開発能力をもたらししている。

はじめに

BIOPEPは、止血分野に関する試薬の研究及び開発を専門に行っている企業であり、医学研究、分析並びに大量に検体を処理する大型臨床検査室向けに、ペプチドを基礎とした診断薬の開発と製造を行い、市場に出している。こうした市場で、BIOPEPは酵素を利用した比色試験を行う特殊な専門技術企業として認められている。2003年8月にBIOPEPはHORIBA ABXの100%関連子会社となることにより、HORIBAグループの一員となり、革新的なアプリケーションを共同して開発している。

止血、優れた専門技術

止血は凝固メカニズムに関するサイエンスであり、血管損傷からの出血を止める働きをコントロールする。止血異常は出血または血栓症（閉塞血管）などを引き起こし、その結果、心筋梗塞、肺塞栓、脳梗塞あるいは静脈炎の原因となっている。先進工業国では心臓血管疾患が死亡の主原因であることを考えねばならない。BIOPEPは、止血分野において、正確で安定性が高く使用しやすい試験キットを提供することで、臨床検査室の作業改善に貢献することを目指している。また、大量の検体を処理する大型臨床検査室や研究的臨床検査室のために、持っているR & D資源を使って、新しく特殊な高性能作業ツールを開発することができる。

トロンビン/プロトロンビンシステム

トロンビン/プロトロンビンシステムは血液の流動性を調節する。このシステムでは数種類のメカニズムが関係しており、この主なものの一つは、フィブリンの形成及び凝集による血漿粘度の増大である。これは、機能障害が生じた場合、血栓形成を引き起こす。フィブリンはトロンビン（凝固において主要な働きをする酵素）によるフィブリノゲンの切断の結果として生成する。トロンピンは他の一連の凝固因子の活性化によって生じたXa因子によるプロトロンビンの活性化によって生じる。

図1に凝固カスケードとBIOPEPの活動分野を示す。血液凝固は、一方で凝血することによって出血からヒトを保護し、もう一方では血漿流動性を維持して血管の閉塞を予防するというバランスメカニズムから成り立っている。

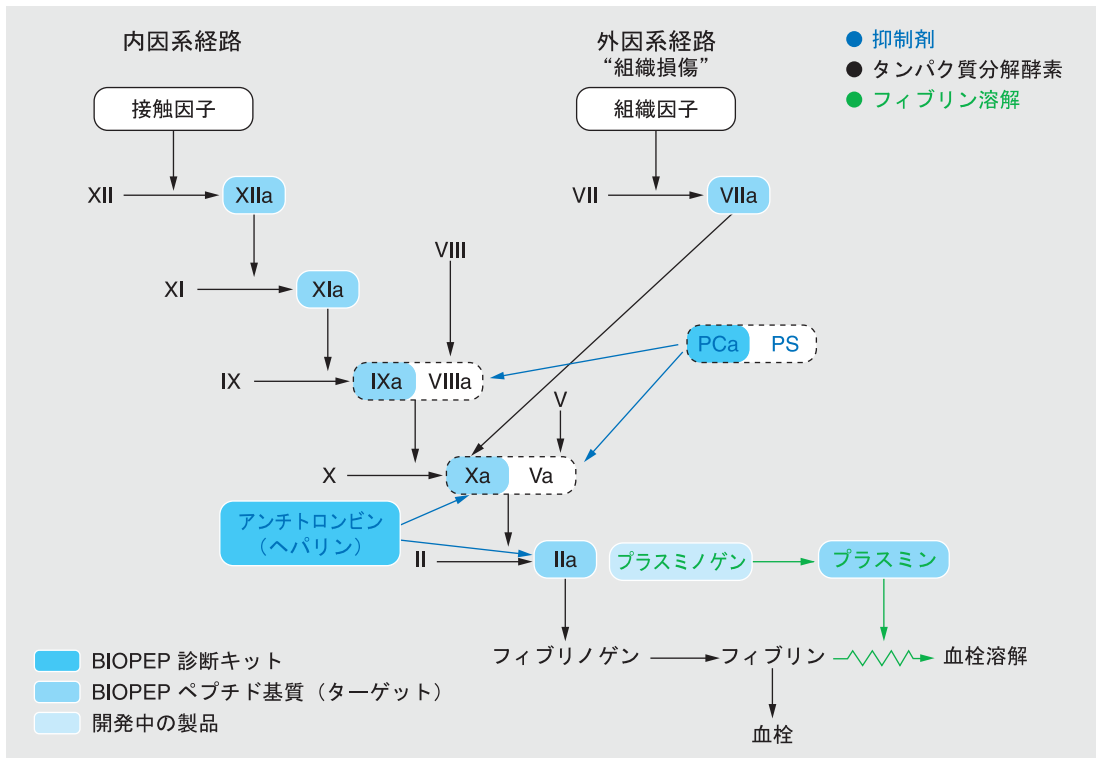


図1 凝固カスケードとBIOPEP活動分野の概略図

：凝固因子名
 aは活性化状態を示す。
 PCa:活性化プロテインC
 PS:プロテインS(プロテインCの補酵素)

BIOPEP

ペプチド関連の専門技術

診断に用いるには、タンパク質分解酵素の作用により着色及び蛍光生成物を放出するように(図2)、ペプチド基質をC-末端側で修飾する必要がある。

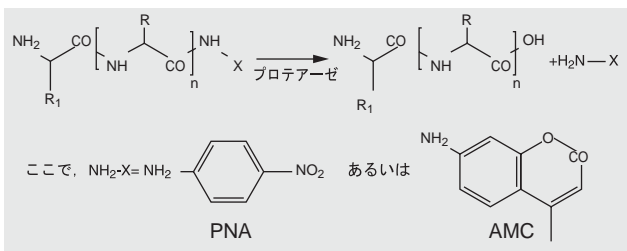


図2 タンパク質分解酵素による着色及び蛍光生成物の放出

BIOPEPが製造している2種類の製品(発色基質及び蛍光基質)が、今日主に使用されている。発色基質については、酵素の加水分解活性によりp-ニトロアニリン(PNA)の放出が誘発される。このPNAは405 nmの分光測光法により定量できる。AMCペプチドに対する同様の活性では7-アミノ-4-メチルクマリン(AMC)が放出される。この物質は蛍光により定量できる。更に、別の研究対象として電位発生基質の開発を行っており、この基質により全血での新しい検出法が提供できる。

BIOPEPが焦点をあてた4つの開発法

止血及び血栓症に関連のある病理学的分析を行う新しい診断キットのデザイン及び生産。現在入手可能なものよりも更に高性能で有効な診断キットの土台となる新しいペプチドのデザイン及び生産。こうしたペプチドは、測定対象の生体内分子を完全に認識し、その結果は良質な診断検査や薬剤の開発において重要な役割を果たすための“生物学的な鍵”となる。大小に関わらずすべての臨床検査室で生じる作業量に適合するようにBIOPEP試薬の姿形を設計。全血の直接検査を発展させる上で必要のあるツール及び技術の開発。

今日のBIOPEP製品

診断キット(CE認証)

Chromopep*1キットにより、止血に関する種々のパラメータを判定するためのさまざまな試薬が提供される(ヘパリン, プロテインC, アンチトロンビン, プラスミノゲンなど)。

こうしたそれぞれの試薬は、直線性、安定性、正確性及び実用の点で改良されている(表1)。

表1 Chromopepヘパリンの例

キット	他社	BIOPEP
直線性	0~1 IU/mL	0~2 IU/mL
安定性	1ヶ月	3ヶ月
正確性	4%	2%

*1: 発色基質関連のBIOPEP商品名。

凍結製品(CE認証)

主要なメーカーはすべて市場に凍結乾燥製品を出しているが、BIOPEPは極めて新しい製品概念をお客様に提示している。この凍結血漿は、5分で使用できる状態にあり、凍結乾燥段階とその不都合を取り除いている。その結果、復元の際のエラーだけでなく品質のどのような変化も回避できる。-40~-80℃で保管された血漿は、保管期限が3年で、解凍後8時間まで使用可能であり、健康なドナーから得た新鮮な血漿に匹敵する品質レベルである。

研究製品

BIOPEPは、タンパク質、酵素、ペプチド及び発色基質で、100を超える参考文献を出している。

標準製品に加えて、特別な研究室の要求に応じて、ペプチド、発色基質、タンパク質、及び酵素の特別注文に応じた合成に、BIOPEP独自の専門技術と生産設備を使用している。もちろん、European Pharmacopoeias (E.P)及びNorth American Pharmacopoeias (U.S.P)の要求事項に厳密に準拠している。

BIOPEPの設備

BIOPEPは現在、1,600 m²のスペースを持つ実験室で、最新の技術プラットフォームを構築している。事業は主に3つのセンターから編成されている。

化学実験室

化学実験室には、ペプチドの合成に必要なすべての資材が備えられている。

ペプチドの合成では、最終生成物を得るために極めて多くの連続的段階(化学結合、蒸発、精製)が必要である。1 mgから10 gの量を作るために使用される多くの合成技術がある。最終的に、ペプチドの生成には約20日間にわたる12のサイクルが必要である。

生化学実験室

BIOPEPは近年、新しい診断キットを開発するための生化学検査室を設け、この分野での拡大を狙っている。この検査室は、酵素活性を正確に同定し、測定するために必要な設備(分光測定法、HPLC、電気泳動法など)を備えている。こうしたツールは、今もなお凝固時間の測定(時間測定法)によって判定している他の検査法に代わって、光度測定の原理を応用することを目的としており、更に、全血に対する直接的な革新的技術の開発を継続すること、また特別な“ポイント・オブ・ケア”市場の必要性を満たす検査法を作り出すためのものである。

製品及び品質管理

診断キットは、酵素及び基質あるいは血漿を内封したいくつかの容器から成り立っている。これらすべての構成要素は、極めて厳密な品質及び製造の要求基準に基づいて生産されており、製造過程の各段階で厳密な検査を行っている。今日、生産された各バッチは数百のキットに使用されているが、既存の施設を使って4倍の生産量に増やすことができるであろう。工程の最後で、BIOPEPはさまざまなお客様向けにキットを梱包、出荷している。バッチ及びキットのトレーサビリティは完全である。

おわりに

従って、BIOPEPは、診断を扱う主な会社が必要としている専門技術を備えている極めて稀な会社の1つである。高い競争力により、BIOPEPは、利用できる資産をすべて活用し、高い付加価値のある高品質で独創的な製品をお客様に提供している。

BIOPEPとHORIBA ABXの大きな相乗効果(特に以下が上げられる)により、成長は約束されている。

国際的な販売ネットワークの大きさだけでなく、
グループの技能、技術及び資産
全血試料を対象とした直接的な技術または方法を
開発するための共同能力
自動分析器をすべての臨床検査室で使用できる
ようにし、また診断学分野で更に前進するための
新しい機器を開発するHORIBA ABXの技術



Norbert Benattar

BIOPEP S.A.
Marketing & Sales Director