

臺灣生技研發能力躍上國際

膠原蛋白支架融合技術 標靶治療再進化

工研院「膠原蛋白支架融合平台技術」，以獨特的療效成為癌症與自體免疫疾病標靶治療新利器，一路辛苦摸索而來的成果，為臺灣生物製劑發展寫下重要里程。

撰文／張維君 攝影／李庭歡

過去在癌症的治療上，標靶藥物治療是被認為比化學小分子有機合成藥物更為有效的治療方法，它能殺死壞細胞並抑制其生長同時對正常細胞的影響較小，而工研院自主研發的「膠原蛋白支架融合」技術—Collabody則更獨步全球，創新研發出三倍體（三價）的膠原蛋白支架抗體，能一次結合三個癌細胞，使抗體與標靶的結合更不易脫離，相較於傳統單倍體或二價結構，有更好的療效且大幅降低副作用。而利用此平台技術所開發出的 Anti-CD3 Collabody 近日更入圍 2016 全球百大科技研發獎（R&D 100 Awards）。

Collabody 平台結合抗體彈頭 瞄準標靶

談起 10 年前研發膠原蛋白支架融合的過程，可謂因緣際會、水到渠成。14 年前周民元博士是在工研院內鼓勵創新計畫中找到人類第 21 型膠原蛋白基因，並發現它是靠自己三倍體胺基酸部位做纏繞，不同於一般其他類型膠原蛋白機轉。雖然該計畫到第四年就因太過學術性而終止，但周民元在同一時間也參與其他科專研究計畫中篩選抗體，發現這些抗體對病灶標靶有足夠專一性但結合強度卻不高，於是周民元便嘗試將抗體以基因重組方式稼接在第 21 型膠原蛋白的短鏈上，果不其然發現在細胞培養中分泌出來的基因重組蛋白在其三股螺旋體上出現了三倍體抗體，也證實三倍數量、一體成型的融合

抗體能增加標靶分子結合強度較單一抗體高出 1,000 倍。

這個發現可說是蛋白質工程發展上的重要突破！於是工研院在臺、美、歐盟、澳洲等地申請專利。除了此母專利外，並將繞口的「膠原蛋白支架融合技術」命名為 Collabody，並申請註冊商標。近年來膠原蛋白支架融合技術的研發持續精進，將第 21 型膠原蛋白的長度縮短，讓穩定性再提高，再申請新專利，而新專利技術也更成熟、產量已可大幅提升。

工研院生醫與醫材研究所標靶藥物技術中心副營運長周民元說，此一「Collabody」開放創新平台並非產品而像是台機器，可以讓不同的抗體稼接在此支架上以分泌出抓力更強的三倍體衍生物，抗體就如同導彈的彈頭，可鎖定目標發射。膠原蛋白支架除了融合抗體外，也可融合不同蛋白質，例如來自不同生長因子或細胞結合接收子。

歷經四年的關鍵科專研究計畫，整個藥物開發過程順利完成，不僅可量產、結構穩定，且純化後亦無不純物，適應症包括第一型糖尿病、紅斑性狼瘡與多發性硬化症等。此外，研究團隊實際以其技術所衍生的第一個 Anti-CD3 Collabody 候選新藥與市面上其他同質性但二價的 Anti-CD3 抗體相比，不管是療效或安全性都大為提升，實為臺灣生物製劑發展寫下重要里程。



工研院研發團隊在膠原蛋白支架融合技術領域中，不斷地研發與精進，成功地讓世界看見臺灣生技的能量。

首次經驗居多 新技術開發歷經艱辛

關鍵科專計畫第二年進入動物實驗，這是全臺第一個用靈長類動物黑猩猩進行的實驗計畫，不但前人沒有經驗，受委託的美國實驗室先前亦曾有一隻黑猩猩實驗過其他二價的 Anti-CD3 抗體因副作用過高而死亡的案例，加上計畫經費有限只能支持一次試驗等。所幸在試驗過程中劑量控制得宜，黑猩猩承受良好，第一劑以低劑量施打下去抗體就結合 98% 的 CD3 並內吞於 T 細胞中，且已測不到病灶分子，相較於其他二價的 Anti-CD3 抗體約只能結合 60% 的 CD3，證實 Collabody 的高結合性；而在第二次施打也成功看到黑猩猩體內調節性 T 細胞的上升，藥效獲得證實。回想起這中間過程，箇中辛酸與各方壓力，周民元點滴在心頭。

然而對研究團隊來說，製程開發又是另一大挑戰，因工研院本身沒有細胞大量培植的 GMP 級工廠，而國內當時雖有一兩家 GMP 藥廠但人員相關蛋白質新藥研發技術不足，因此周民元力排眾議決定委託美國生物製劑 CMO（委外製造）公司進行生產以節省經費。但在技術移轉過程中也遭遇許多問題，研究團隊與 CMO

公司反覆討論下終於克服困難。

在 2013 年，Anti-CD3 Collabody 藥物已專屬授權給國內生技廠商，而工研院則保有膠原蛋白支架融合平台技術，繼續開發其他有別於 Anti-CD3 之 Collabody 藥物。Anti-CD3 Collabody 在完成美國 FDA pre-IND（臨床試驗前）諮詢會議得到預期的諮詢意見回覆，在完成美國食品藥物管理局（FDA）指示項目後可接續申請進行臨床試驗。研究團隊目前一方面持續開發其他標靶抗體，另一方面也接受生技製藥公司委託合作案。工研院則可在不同階段收取權利金並接受委託生產，目前與日本、澳洲藥廠都有合作。

Collabody 以極高的結合強度與交聯效果，十分適合製造與藥物共軛的技術，讓 Collabody 共軛藥物容易被癌細胞吃進去且不會吐出來，不會在血液中被降解而產生毒性，有效讓藥物完全釋放，殺死癌細胞。Collabody 也適合感染性疾病，當病毒結合價數之後可一次連結多棵病毒株，形成很大的免疫沉澱物就容易被細胞消滅掉。工研院引領業界的「膠原蛋白支架融合」平台技術可望帶領臺灣藥廠發展新藥研發能力，讓臺灣生技製藥能力躍上國際舞台。■