

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題

中間評価報告書

研究開発課題名	バイパラトピック抗体のパネル化による機能的人工抗体の探索デザインの高度化
代表機関名	国立大学法人京都大学
研究開発代表者名	秋葉 宏樹
全研究開発期間	平成30年度～令和4年度(予定)

1. 研究開発成果

バイパラトピック抗体 (BpAb) とは同一抗原分子の異なる2つのエピトープに同時に結合するように設計される人工抗体である。本研究では独自の抗体選別技術を利用して BpAb デザイン技術を高度化し、モノクローナル抗体では達成できない高機能の人工抗体の汎用取得法を開発する。研究期間を通じて、BpAb を網羅パネルとして作製し、その生物活性・物性評価と構造に関する知見を取得していく。その中で、有用な、抗体医薬品へと展開できるような BpAb の取得を目指す。また、複数の抗原に対して BpAb パネルを作製していくことを通じて、合理的基準をもった汎用性のある有効な次世代抗体医薬創出法として提案する。

これまでに、TNFR2 に対する BpAb の作製を進めてきた。まず、既報の二重特異性抗体作製法 (Han et al, Sci. Rep. 2017) を利用して BpAb を作製した。当該論文から発現・精製条件を検討したものの、高純度な取得がなしえなかった。そこで、蛋白質安定化のためのタグを導入し、精製工程を最適化することによって、新たな作製条件を確立した。

5つのモノクローナル抗体 (mAb) から作製された10点の BpAb について、組換え抗原タンパク質に対する表面プラズモン共鳴法 (SPR)、抗原強制発現細胞に対するフローサイトメトリーによってこれらの分子の抗原結合を分析したところ、いずれも素となる mAb に遜色ない、あるいはそれを上回る結合活性を示した。物理化学特性として、SPR によって結合・解離速度を分析したところ、多くの BpAb は mAb よりも解離速度が遅くなるという特徴を示した。生物学的活性は、TNFR2 を強制発現させたレポーター細胞株によって分析した。素となる mAb には、TNFR2 のアゴニストとアンタゴニストが含まれるが、いずれもその活性が不十分であった。その一方で、作製された BpAb には、mAb を大幅に上回る高活性のアゴニスト、アンタゴニストがそれぞれ6点、1点含まれていることがわかった。抗原との間に形成される複合体を光散乱によって分析したところ、これらのアゴニスト、アンタゴニストとしての活性が、複合体構造と関連することがわかった。この結果をエピトープ情報と組み合わせることで、高活性な BpAb の設計法の開発に成功し、これを特許出願した。

現在、活性創出メカニズムのさらなる解析を進めている。さらに、第2の標的分子に対する BpAb パネルの作製を進めている。この結果を上にも示した TNFR2 に対する抗体に関する結果と併せて検討することで、BpAb のデザイン法に関する一般的な知見を得られると考えている。

2. 総合評価

- ・総合的に期待通りの進捗と成果が得られている。

【評価コメント】

バイパトピック抗体 (BpAb) の合理的デザイン技術を高度化し、モノクローナル抗体では達成できない高機能の人工抗体の汎用取得法を開発する研究であり、研究は着実に進捗している。さらに、研究計画を前倒しし、BpAb パネルの物性評価より、複合体のサイズ制御 (分子内架橋するか、分子間架橋するか) がアゴニズムを制御することを見出すなど、研究を加速する姿勢は評価できる。創薬基盤推進研究事業として、今後、BpAb が抗体薬開発研究の幅を広げる強力なツールにつながっていくことを期待する。

そのため、CD30 をターゲットした検討結果を基に、他のターゲットに対する BpAb の汎用性についても検討すること。加えて、製造コスト低減を含めた製造上の課題や医薬品製造販売承認申請上の課題を把握するためにも、技術導出方法等についても早期に検討し、将来の実装化に向けて研究体制を強化すること。

さらに、BpAb 自体の物質特許、用途特許だけでなく、工業化を見据えた知財への対応についても考慮して取り組むこと。

以上