

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
(国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発)
研究開発中間進捗／成果概要報告書(公開版)

令和5年8月17日

1. 公募研究開発課題名：革新的な次世代抗体医薬品製造基盤技術の開発
2. 研究開発課題名：分子中に秘められた新規相互作用部位の探査と改変を通じた次世代抗体創成の基盤構築
3. 代表機関名：大学共同利用機関法人自然科学研究機構
4. 研究開発代表者名：谷中 冴子
5. 所属・役職：生命創成探究センター 創成研究領域・准教授
6. 全研究開発期間：令和3年7月1日 ～ 令和8年3月31日(予定)

【研究開発概要】

抗体は、抗原を認識するFab領域とエフェクター機能の発動に関わるFc領域を持つ。これまでの抗体医薬の機能を高める研究は、エフェクター分子と抗体の相互作用部位、特にカノニカルサイトを中心に行われてきた。しかし、このアプローチの限界が浮かび上がる中、新たに抗体内のエフェクター分子固有のサブサイトが発見された。本研究は、これらのサブサイトを徹底的に探査し、分子改変を通じて抗体の機能を向上させることを目的とする。分子改変にあたり、抗体の高次構造、糖鎖の役割、そしてアロステリックネットワークを考慮に入れ、エフェクター分子に対する抗体の活性を制御することを目指す。先進的な計測技術と計算的手法を統合した構造解析を行うことでサブサイトを探査し、そして分子および細胞レベルで分子改変の評価をおこなう。これにより、特定のエフェクター機能を選択的に調整し、次世代の抗体開発の新しい基盤を築くことを目指す。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

Fab中に存在するFc γ 受容体IIIの結合部位が抗原認識に伴って構造変化をきたし、それによりIgGの受容体親和性が向上することが明らかとなった。浮き彫りとなったFab中のサブサイトに改変を施すための分子設計に取り組んだ。Fc γ 受容体IIIとの相互作用のサブサイト(ADCCサブサイト)について設計した変異体を作成して活性評価を行なった。

一方、IgGとFc γ 受容体IIaの相互作用解析を実施し、Fc γ 受容体IIaに対するサブサイトがFab領域に存在することを明らかとした。

また、補体系第一成分C1qに対する相互作用部位の探査に取り組み、IgG1のC_Lドメインが補体系第一成分C1qに対する親和性を示すことが明らかとなった。この結果に基づき、C_Lドメイン中のC1qに相互作用部位を同定した。

さらに、抗体が実際に動作する環境である血清中におけるIgG1と血清成分の相互作用解析を実施した。その結果、IgG1は血清中のポリクローナル抗体や血清アルブミンと相互作用することが明らかとなった。

本研究開発課題を通じ、Fc γ RIII以外のサブサイトを次々明らかにすることができている。また、抗体分子中のアロステリックネットワークが浮かび上がりつつあり、新たな抗体エンジニアリングの可能性を提示している。さらに、血清環境における相互作用解析・活性評価の結果は、抗体医薬品が実際に動作する環境における分子の挙動を精査することの重要性を示すものである。

こうした新しい視点からの抗体の構造研究が、新規な機能を実装した抗体医薬の開発を促進し、抗体医薬をはじめとするバイオ医薬開発の国際競争力を高めることが期待される。