

研究開発課題中間評価報告書

事業名（領域名）	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）
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
評価研究開発課題名	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
代表機関名	大学共同利用機関法人自然科学研究機構
研究開発代表者名	谷中 冴子
所属・役職	生命創成探究センター 創成研究領域・准教授
全研究開発期間	令和3年度開始～令和7年度終了予定

【国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発領域全体へのコメント】

評価委員より、多くの課題で、比較対象（コントロール）のデータや情報の不足が指摘されている。サイエンスにおいては、コントロールのデータや情報が研究成果の優位性、意義を主張するためには必須であり、労力が2倍、3倍になるとしても、コントロールのデータや情報の取得、提示が強く求められる。

【評価結果】

優れている／計画を超えて進捗している

【評価コメント】

本課題は抗体内のエフェクター分子固有のサブサイトを探索し、分子改変を通じて抗体の機能を向上させ、次世代抗体開発の新しい基盤技術を確立することを目的としている。

分子計測とシミュレーションを組み合わせたアプローチにより、抗体のサブサイトを同定するとともに、その改変抗体の作製による機能調節に関する成果が得られており、CDC サブサイトとは別に C1p と相互作用する CL ドメイン中のサブサイトを同定し、ADCC サブサイトのアミノ酸変異による Fc γ RIII との相互作用低下を明らかにしている点は評価できる。新たな抗体エンジニアリング手法確立の可能性を期待できる。

一方、採択時のコメントである「先行研究例に対して競合優位性を示す」という部分について、詳しい説明がなく、また、客観的に判断が可能なエビデンスが示されていないので、研究の位置づけが不明である。

Fc γ III 以外では、Fc γ RI や II に対するサブサイトの同定はあまり進んでいないが、Fc γ R についてはすでに多くの研究機関で網羅的な変異体が作製されて解析が進んでいる。また ADCC 強化

(Fc γ RIII) についてはすでに FUT8 KO 技術があり、それを上回る可能性は低い。ADCC サブサイトのアミノ酸変異では活性低下のみが観察されているが、活性向上の変異体の作出まではできていない。

今後は、これまでの改変では達成できなかった活性向上等の有用な性質を持つ抗体を実際に作製できるかが問われる。サブサイトの同定、活性消失（減衰）は知見レベルなので、より具体的な成果物（（高）機能化抗体）まで踏み込んでほしい。合わせて、ADCC 等の機能増強への取り組みも進めてほしい。

やりつくされた研究領域であることから多く抗体構造のデータがあると思われるので、これらを利用して研究を加速していくことおよび分子レベルの相互作用解析についても強力に進めていただきたい。この分野は世界的な競合が激しく、画期的な技術開発で先行できるかがポイントとなる。