

日本医療研究開発機構
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)
事後成果報告書

I 基本情報

研究開発課題名：

(日本語) 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

(英語) Development of the basis for antibody engineering through modification of the interaction subsites

研究開発実施期間：令和 3 年 7 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 谷中 冴子

(英語) Saeko Yanaka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

(日本語) 東京科学大学 総合研究院 フロンティア材料研究所

(英語) Material and Structure Laboratories, Institute of Integrated Research,
Institute of Science Tokyo

II 研究開発の概要

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した。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った。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した。

本研究は、抗体医薬の機能向上に向けて従来のカノニカルサイト依存の改変戦略を超え、抗体分子中に秘められた新規サブサイトを体系的に同定・改変する世界初の技術基盤を構築した。抗体は Fab 領域で抗原を認識し、Fc 領域でエフェクター機能を発揮するが、従来の改変は Fc 上の共通部位に集中しており、機能強化には限界があった。本研究では、Fcγ 受容体群や補体系 C1q との相互作用に関わる複数のサブサイトを発見し、これらを標的とした改変により、抗体機能を選択的に制御する新しい戦略を提示した。

高速 AFM、NMR、質量分析、分子シミュレーションを駆使し、Fab や CL ドメインに存在するサブサイトを

同定した。さらに、Fcの糖鎖構造改変が分子動態に及ぼす効果を解析し、抗体分子内のアロステリックネットワークを可視化した。これにより、構造ダイナミクスに基づく合理的な分子設計が可能となった。

改変抗体の作出と機能評価では、FcγRIIIaとの相互作用を増強する改変によりADCC活性を顕著に向上させ、改変の組み合わせによるさらなる活性増強も確認した。血清環境下での解析により、抗体医薬が実際に動作する条件での分子挙動を精査する重要性を示した点も特筆される。

本成果は、トラスツズマブやセツキシマブなど複数の抗体への適用により、技術の汎用性と実用性を実証した。これにより、抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品開発の国際競争力を飛躍的に高めることが期待される。本成果は特許出願済みであり、国際誌への論文投稿や国内外学会での発表を通じて世界的な発信を進めている。抗体分子の構造研究に新しい視点をもたらし、次世代抗体創成の基盤技術として、創薬・診断の革新に直結するインパクトを有する。

Antibodies possess a Fab region responsible for antigen recognition and an Fc region that mediates effector functions. Previous efforts to enhance the functionality of therapeutic antibodies have focused primarily on the interaction interfaces between antibodies and effector molecules, particularly the canonical binding sites. However, as the limitations of this approach have become increasingly apparent, novel effector molecule-specific subsites within antibodies have recently been identified.

This study aimed to comprehensively explore these subsites and to enhance antibody function through targeted molecular modifications. In designing these modifications, we took into account the higher-order structure of antibodies, the roles of glycans, and allosteric networks, with the goal of regulating antibody activity toward effector molecules. Subsites were identified through structural analyses integrating advanced measurement techniques and computational methods, and the effects of molecular modifications were evaluated at both molecular and cellular levels. Through this approach, we sought to establish a new foundation for next-generation antibody development by enabling the selective modulation of specific effector functions.

This work establishes, for the first time, a systematic technological platform for the identification and modification of novel subsites hidden within antibody molecules, thereby surpassing conventional canonical site-dependent strategies for enhancing antibody therapeutics. While antibodies recognize antigens via the Fab region and exert effector functions through the Fc region, traditional engineering approaches have focused predominantly on common sites on Fc, limiting the scope of functional enhancement. In this study, we identified multiple subsites involved in interactions with Fcγ receptors and the complement component C1q, and demonstrated a novel strategy for selectively controlling antibody functions through targeted modifications of these subsites.

Using high-speed atomic force microscopy (AFM), NMR spectroscopy, mass spectrometry, and molecular simulations, we identified subsites located in the Fab and CL domains. Furthermore, we analyzed the effects of glycan modifications in the Fc region on molecular dynamics and visualized allosteric networks within the antibody molecule. These findings enabled rational molecular design based on structural dynamics.

In the generation and functional evaluation of modified antibodies, we achieved marked enhancement of ADCC activity through modifications that strengthened interactions with FcγRIIIa, and further increases in activity were confirmed through combinatorial modifications. Additionally, analyses under serum conditions highlighted the importance of evaluating molecular behavior under physiologically relevant environments in which therapeutic antibodies actually function.

The applicability of this approach was demonstrated across multiple antibodies, including trastuzumab

and cetuximab, confirming both the generality and practical utility of the technology. These achievements are expected to significantly enhance the international competitiveness of biopharmaceutical development, particularly antibody therapeutics. The results have been filed for patent protection and are being disseminated globally through manuscript submissions to international journals and presentations at domestic and international conferences. This work introduces a new perspective into structural studies of antibodies and has a direct impact on innovation in therapeutics and diagnostics as a foundational technology for next-generation antibody design.