

## 研究開発課題事後評価結果

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）
事業年度	令和3年度～令和7年度
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
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・役職名	東京科学大学・准教授
研究開発代表者名	谷中 冴子

### 【評価結果】

良い／総合的に計画した成果が得られた

### 【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、抗体の未知のサブサイト同定とそれを改変して起こる機能の変調について、複数の抗体で検証できており、各種エフェクター分子の抗体におけるサブサイトを見出す道筋を開くことができた。

Fc $\gamma$ RIIIaのサブサイトでの相互作用を高める改変と既知のADCC関連の改変を組み合わせた多くのIgG1改変体について、ADCCレポーターアッセイにおける活性の有意な向上を示すことができた。

一方、改変の意義をより明確にするためには、本アッセイ系に加えて直接的な細胞障害性の試験も実施することが望ましい。

また、CLドメイン中とCDCサブサイトの改変については未達であった。Fc $\gamma$ RIに対してはIgG1の半分子抗体と特異的相互作用があることが認められたのは評価できるが、Fc $\gamma$ RIIに対してはFab領域にサブサイトがある可能性が示されただけであり、サブサイトの詳細までは同定できていないように見受けられる。

ADCC活性強化（Fc $\gamma$ RIII）についてはすでにFUT8 KO技術があり、本成果の優位性、価値が不明確であるため、優位性の提示のためのさらなるデータが必要である。

相互作用サブサイトを見出すことはできているものの、サブサイトの改変が機能向上する際のメカニズム解析が行われておらず、抗原に結合した場合のサブサイトの活性についても検証が必要である。

改変の意義を明確にするために、活性のみならず物性等について、未改変体との比較データの採取が必要である。サブサイトの改変が抗体の保存安定性やProtein A結合能など、品質、生産に与える影響についても不明であるため、さらなるデータが求められる。

こうしたサブサイトの改変は抗体の革新的な機能向上に直接的に繋がるものではない。従って、改変による抗体の機能向上と創薬への展開を目的とするのであれば、そのための具体的な戦略を策定する必要がある。

オリジナリティが高く、将来的には改変抗体による診断・治療の向上に繋がる基礎研究としては高く評価できるが、今後の社会実装を踏まえた具体的な標的に対してのテーマ化については論じられていない。

抗体医薬品のみならず、広くタンパク質バイオ医薬品への展開も期待できる技術であると考えられるため、今後は、活性向上や抑制の両面で新たな機能の作成、または、タンパク質間相互作用の機能理解や改変に繋がる技術になることを期待したい。