



Tokyo Tech

新技術説明会

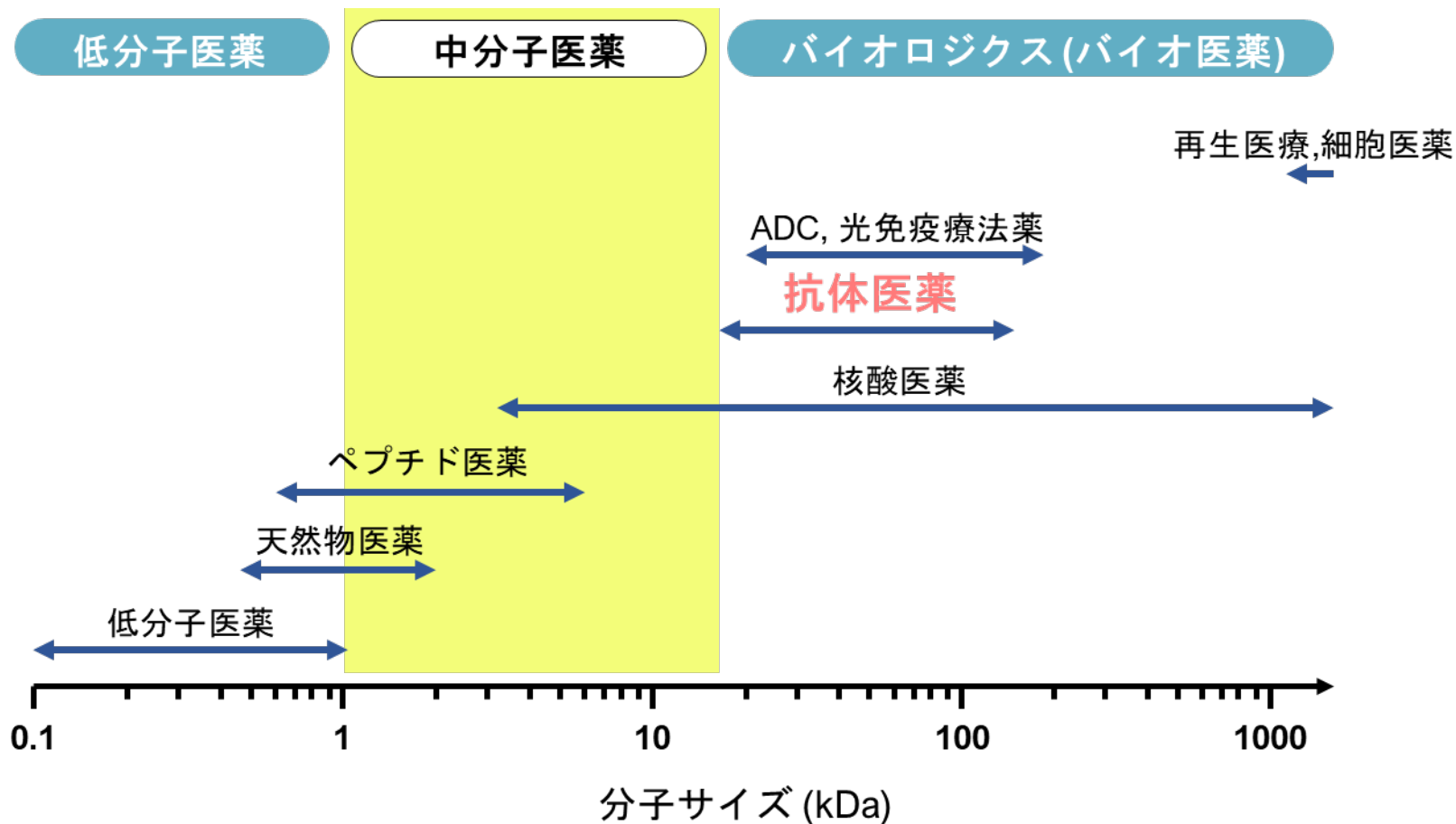
New Technology Presentation Meetings!

# 抗体医薬の薬効をコピーした 代替分子開発のための 分子ライブラリー探索技術

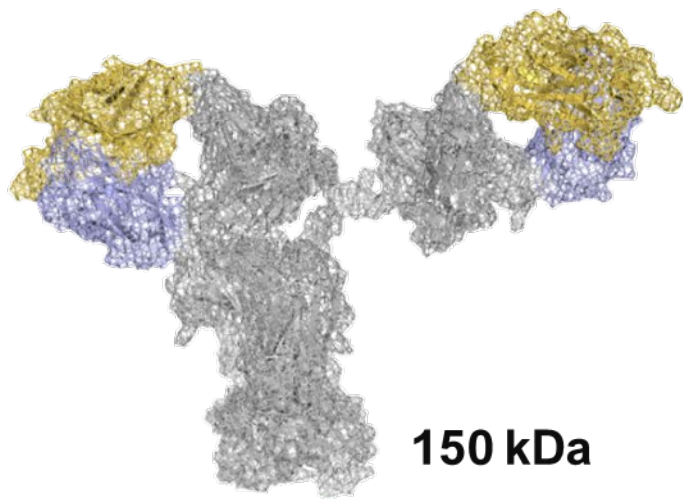
2022年11月15日 東京工業大学 新技術説明会

東京工業大学 生命理工学院  
テニュアトラック助教 門之園 哲哉

1. 新技術が解決しようとする課題
2. 新技術と既存技術の比較
3. 想定される用途
4. 実用化に向けた課題
5. 企業への期待
6. 本技術に関する知的財産権
7. お問い合わせ先



抗体医薬は分子量が大きい (15-150 kDa)



150 kDa

## 抗体医薬



乳がん



多発性骨髄腫



COVID-19

## 長所

- ・高い抗原親和性
- ・高い抗原特異性

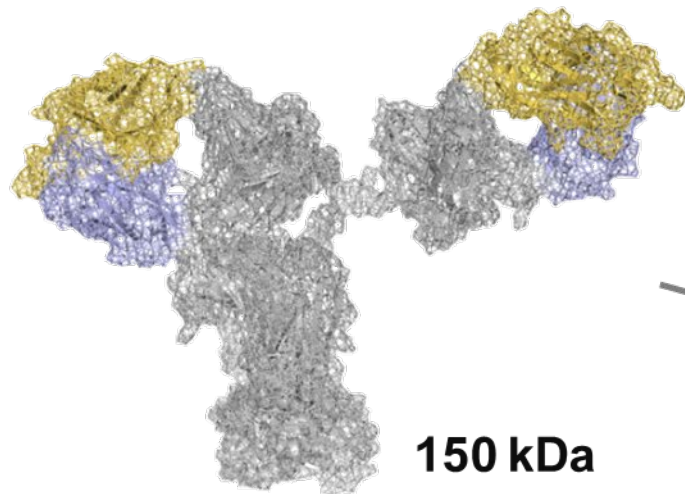


## 短所

- ・高い製剤コスト
- ・低い組織浸透性



分子サイズの小さな代替分子の開発が求められている

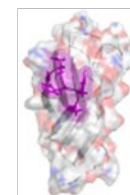


## 抗体医薬

- ・高い抗原親和性
- ・高い抗原特異性



- ・高い製剤コスト
- ・低い組織浸透性



2-15 kDa

## 小型の抗体代替分子

- ・高い抗原親和性
- ・高い抗原特異性
- ・安い製剤コスト
- ・高い組織浸透性



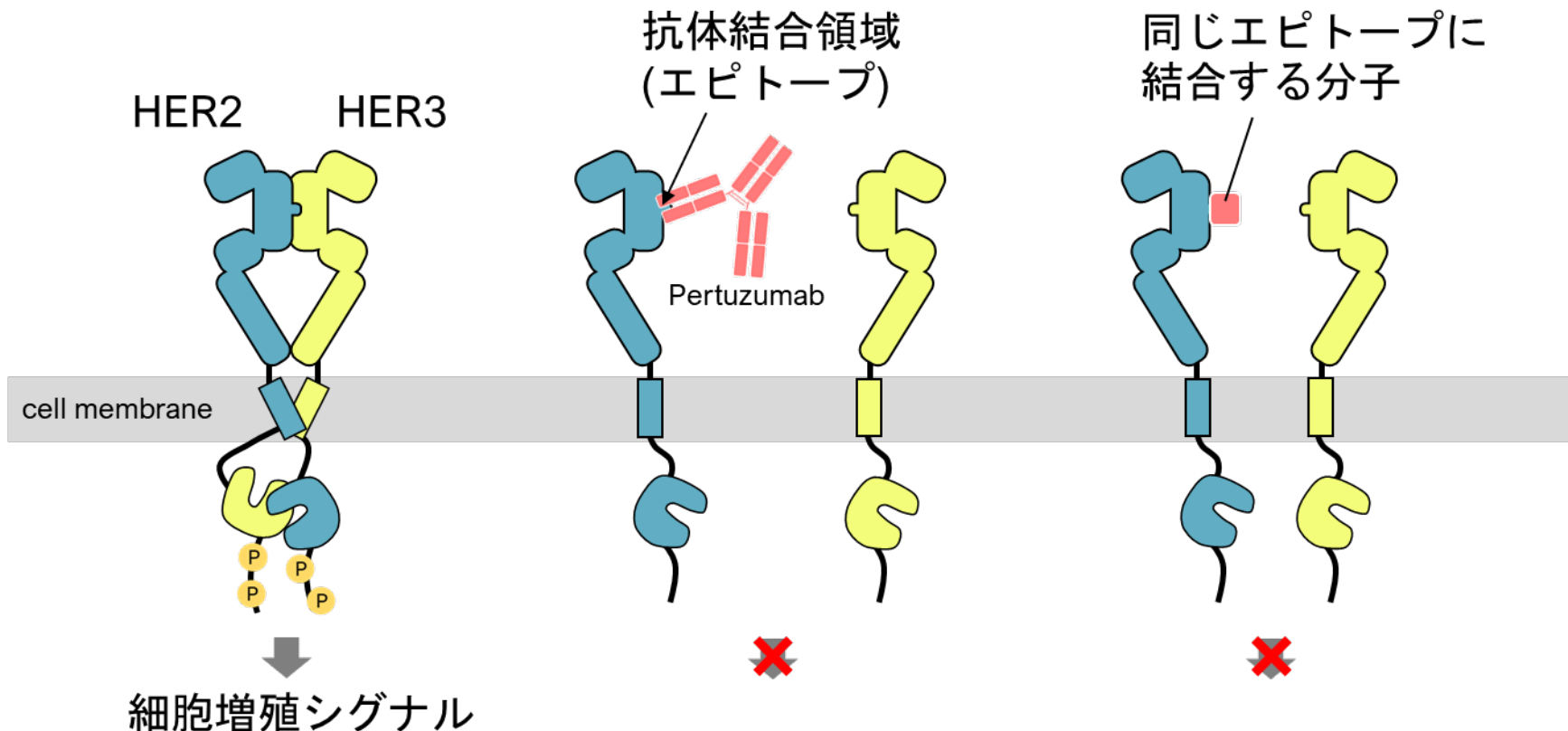
どのように小型抗体代替分子を開発するか？

## 抗体医薬と同じ薬効を有する 小型代替分子を探索する技術の開発

1. 新技術が解決しようとする課題
- 2. 新技術と既存技術の比較**
3. 想定される用途
4. 実用化に向けた課題
5. 企業への期待
6. 本技術に関する知的財産権
7. お問い合わせ先

# 抗体医薬代替分子開発のポイント

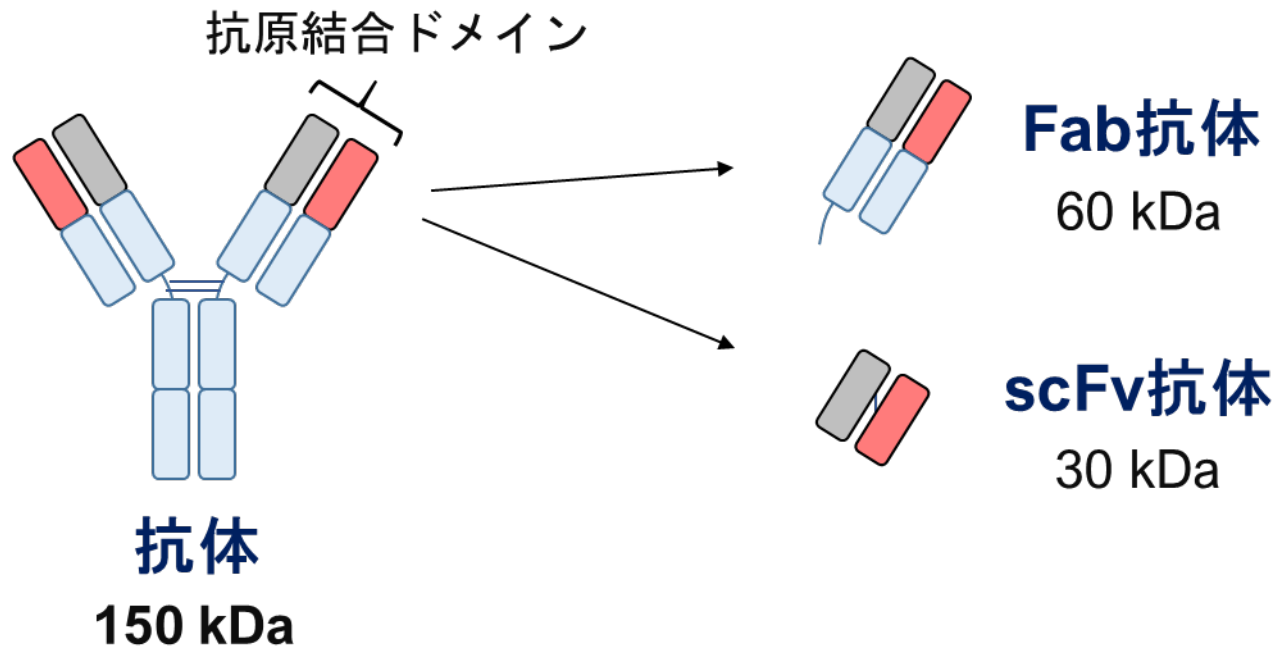
HER2陽性乳がん治療抗体医薬 パージェタ (Pertuzumab)の例



抗体と同じエピトープに結合することが必要



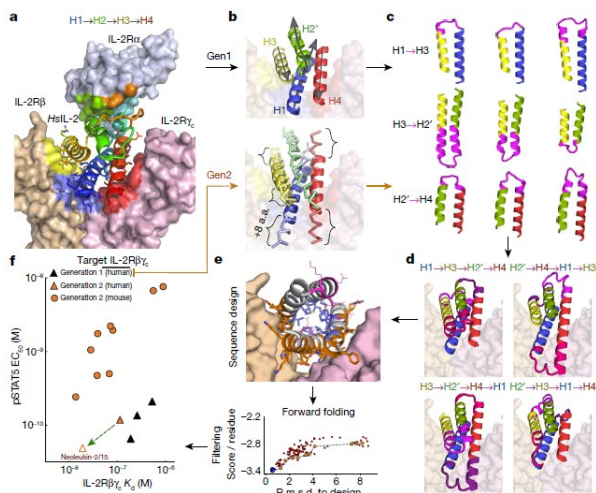
## 抗体の低分子化



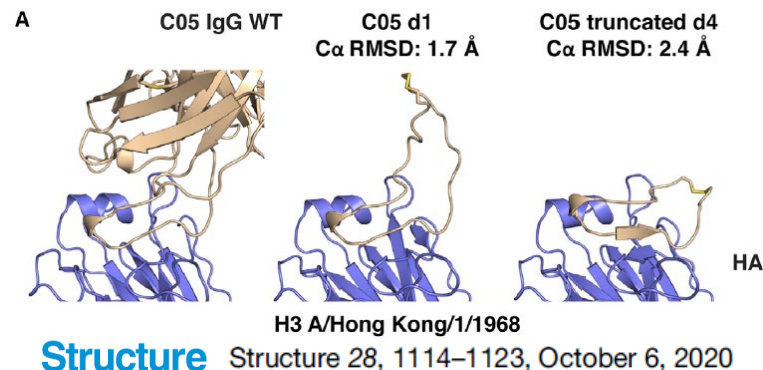
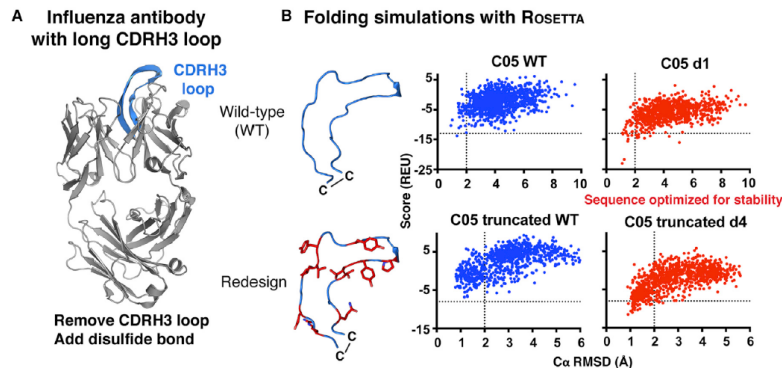
- 抗体と同じエピトープを持つ
- 実績も多く、ほぼ全ての抗体に適用できる
- 30 kDaより小さく出来ない

## インシリコ・デザイン

### ROSETTA software



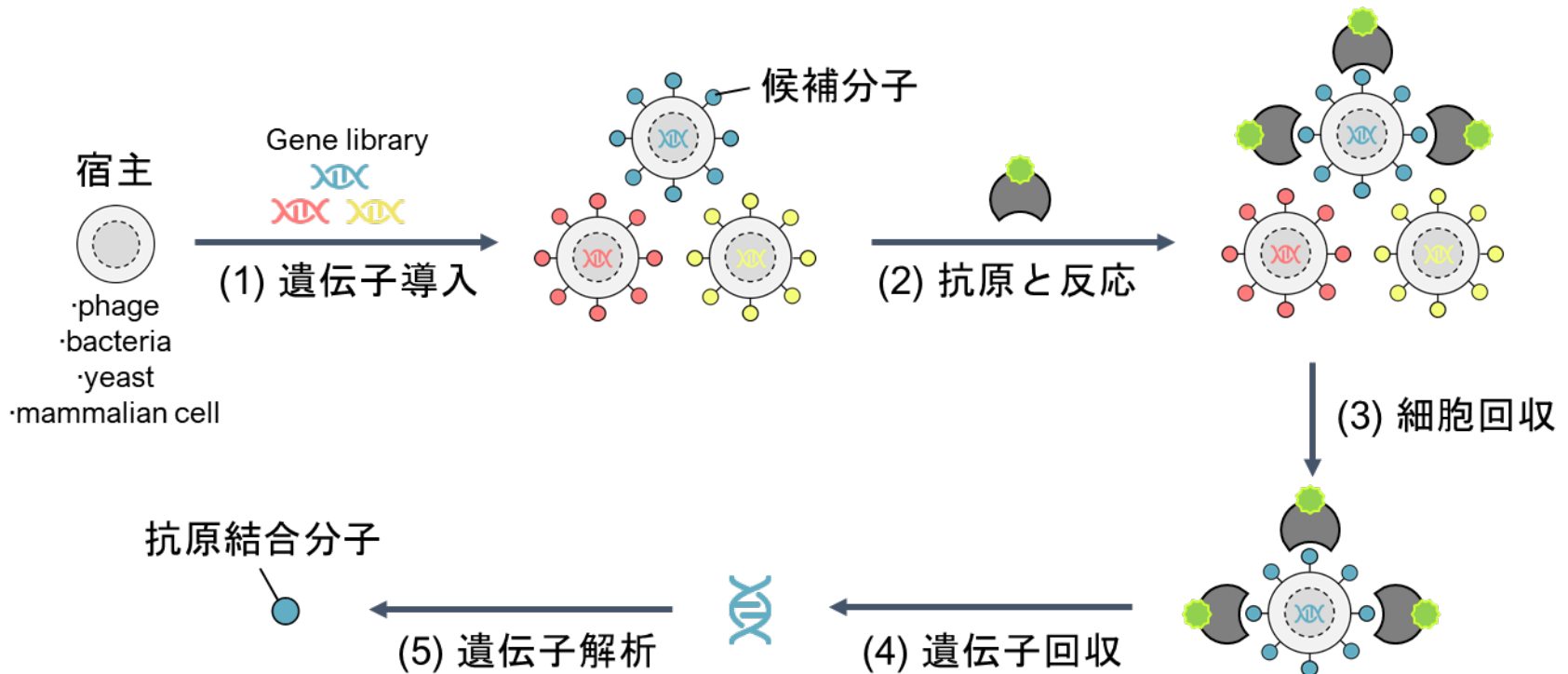
*Nature* 565, 186–191 (2019)



*Structure* Structure 28, 1114–1123, October 6, 2020

- 抗体と同じエピソードを持つ
- 抗体の構造情報が必要
- 実施例がまだ少ない（汎用性はあるのか？）

## 抗原結合分子スクリーニング

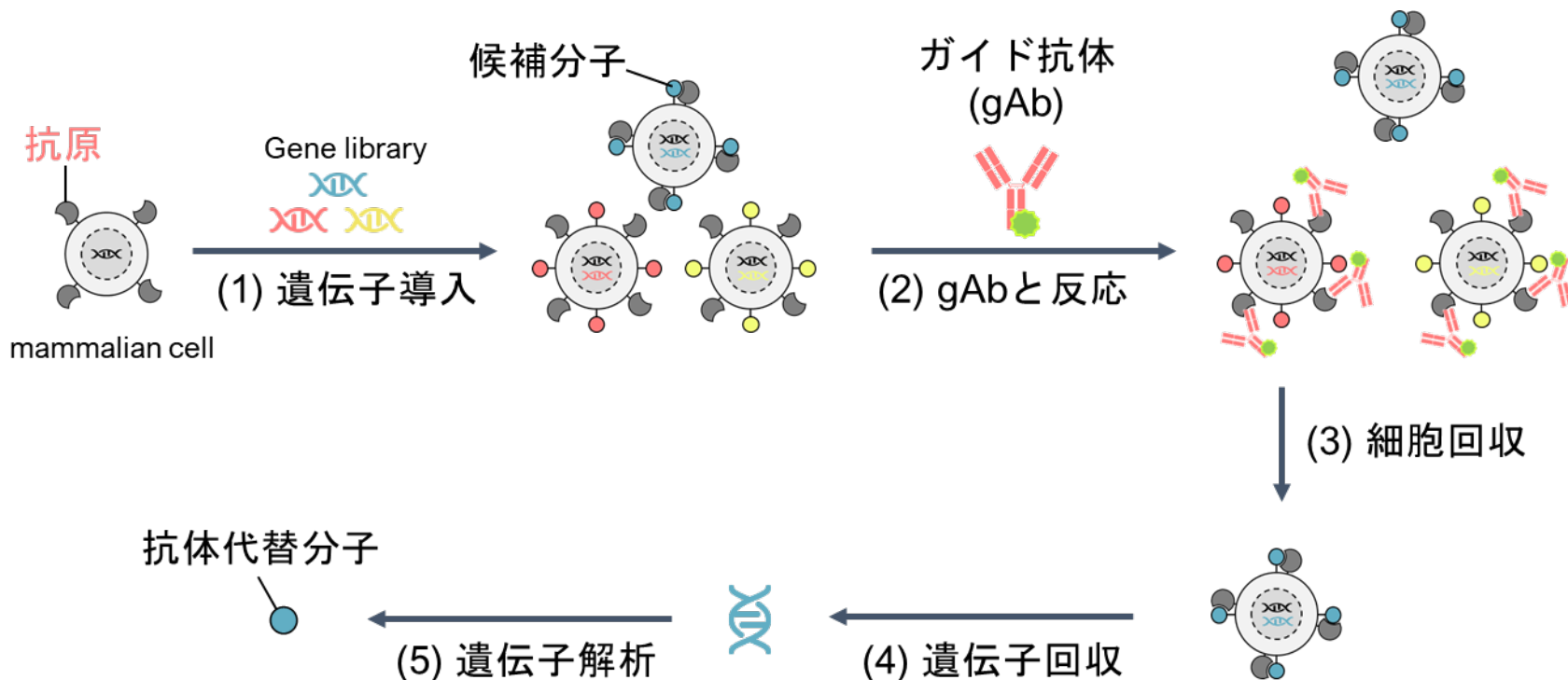


- 抗体の構造を必要としない
- 実績も多く、高確率で抗原結合分子を取得できる
- エピトープを選択できない（薬効が不明）

	抗体の低分子化	インシリコ・デザイン	抗原結合分子スクリーニング	新技術
小型化できるか (2-15 kDa)	×	○	○	○
抗体と同じエピトープを持っているか	○	○	×	○
抗体の構造情報がなくても使えるか	○	×	○	○

新技術により小型抗体代替分子を容易に開発できる

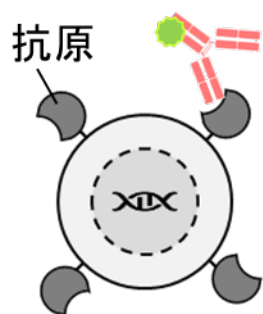
## ガイド抗体を用いた抗体代替分子スクリーニング



新技術により小型抗体代替分子を容易に開発できる

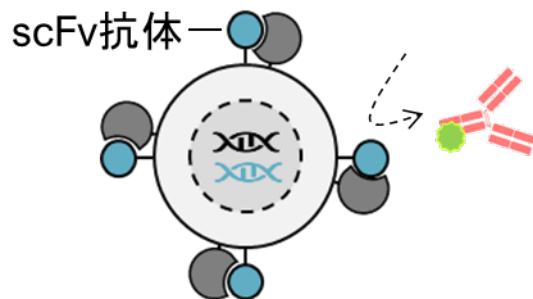
## 1細胞の膜上で評価できるのか？

A. 抗原発現細胞



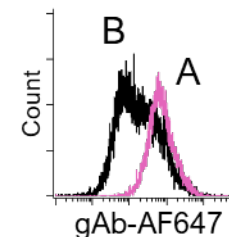
ガイド抗体が結合できる

B. scFv抗体+抗原発現細胞

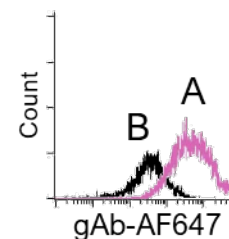


scFv抗体が抗原をマスクし  
ガイド抗体が結合できない

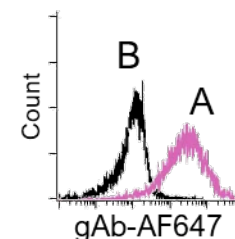
抗原: HER2  
scFv: Pertuzumab  
gAb: Pertuzumab



抗原: CD25  
scFv: Daclizumab  
gAb: Daclizumab

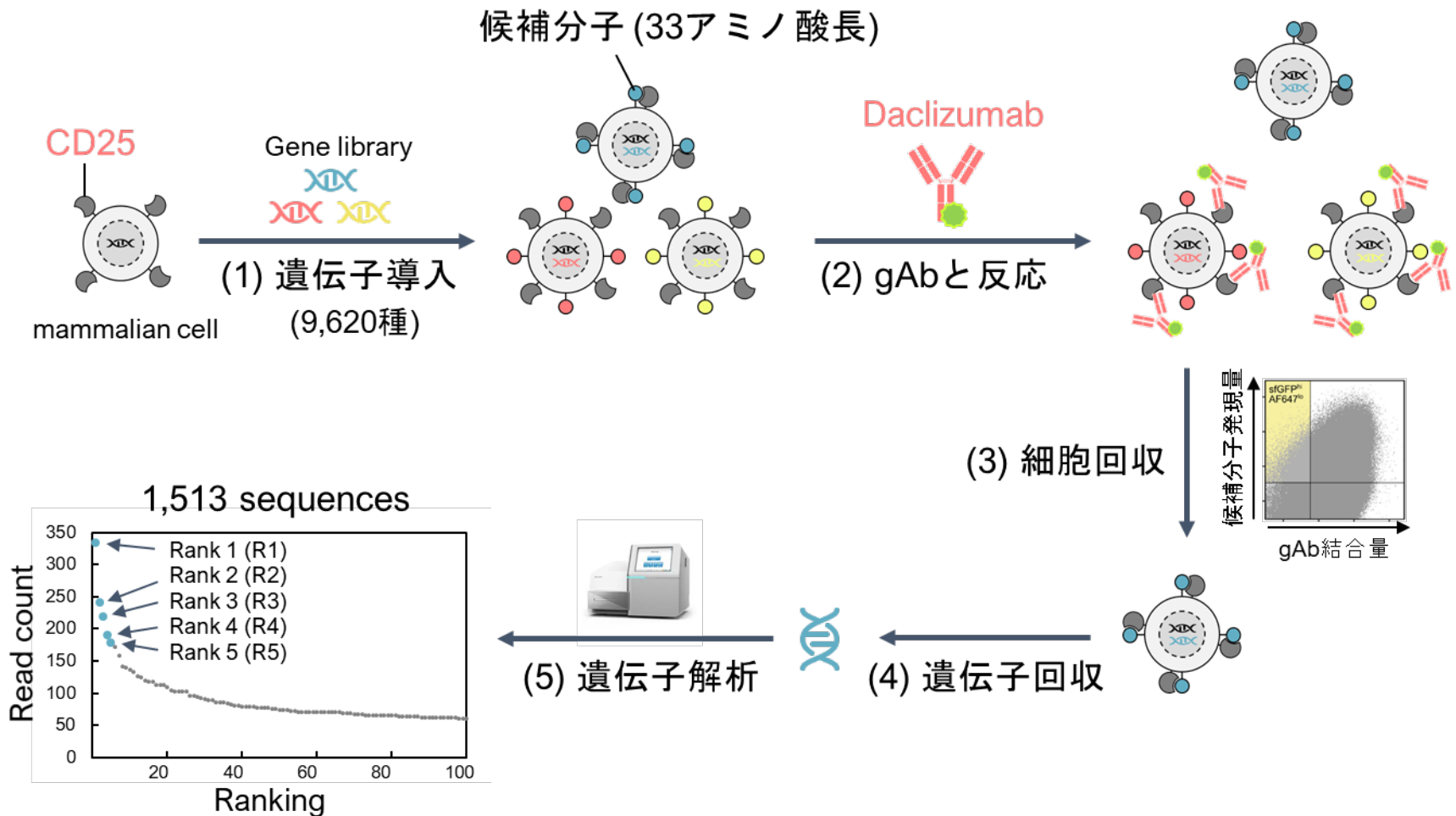


抗原: PD-1  
scFv: Nivolumab  
gAb: Nivolumab



1細胞の膜上でgAbの結合の有無を評価できる

## gAbを利用したCD25結合ペプチドの探索



## CD25結合ペプチドの結合性評価

CD25発現細胞      非発現細胞

**R1**  
ERPYPVESCRRRFTG  
GGVLTAHIRIHTGQKP

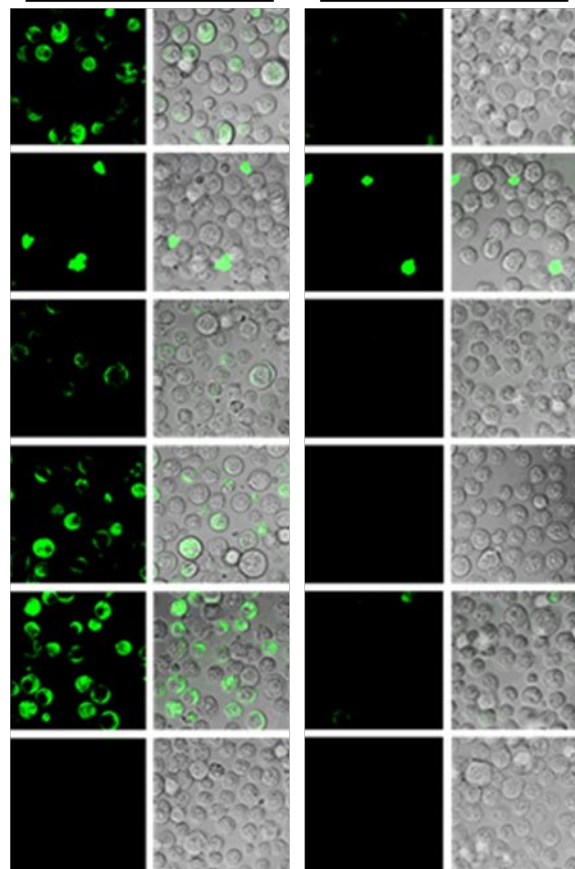
**R2**  
ERPYPVESC GG VFDY  
FETLTRHIRIHTGQKP

**R3**  
ERPYPVESC GG VFDY  
APRLTRHIRIHTGQKP

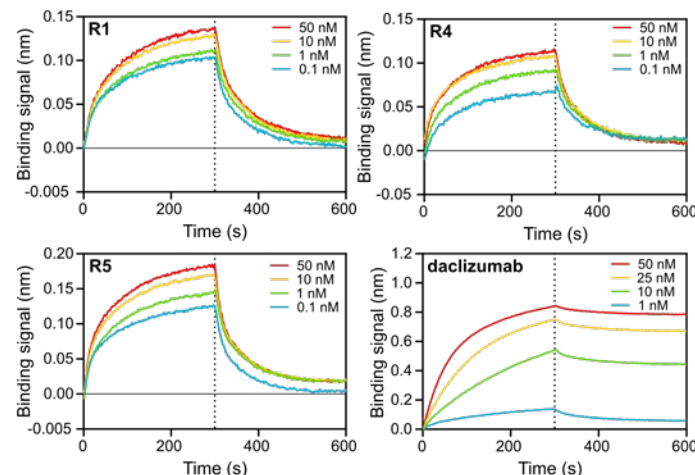
**R4**  
ERPYPVESC GG VFDY  
HIGLTRHIRIHTGQKP

**R5**  
ERPYPVESC GG VFDY  
KVQLTRHIRIHTGQKP

**Scaffold**  
ERPYPVESCRRRFSR  
SDELTRHIRIHTGQKP



Sci Rep, 11 (1), 22098 (2021)

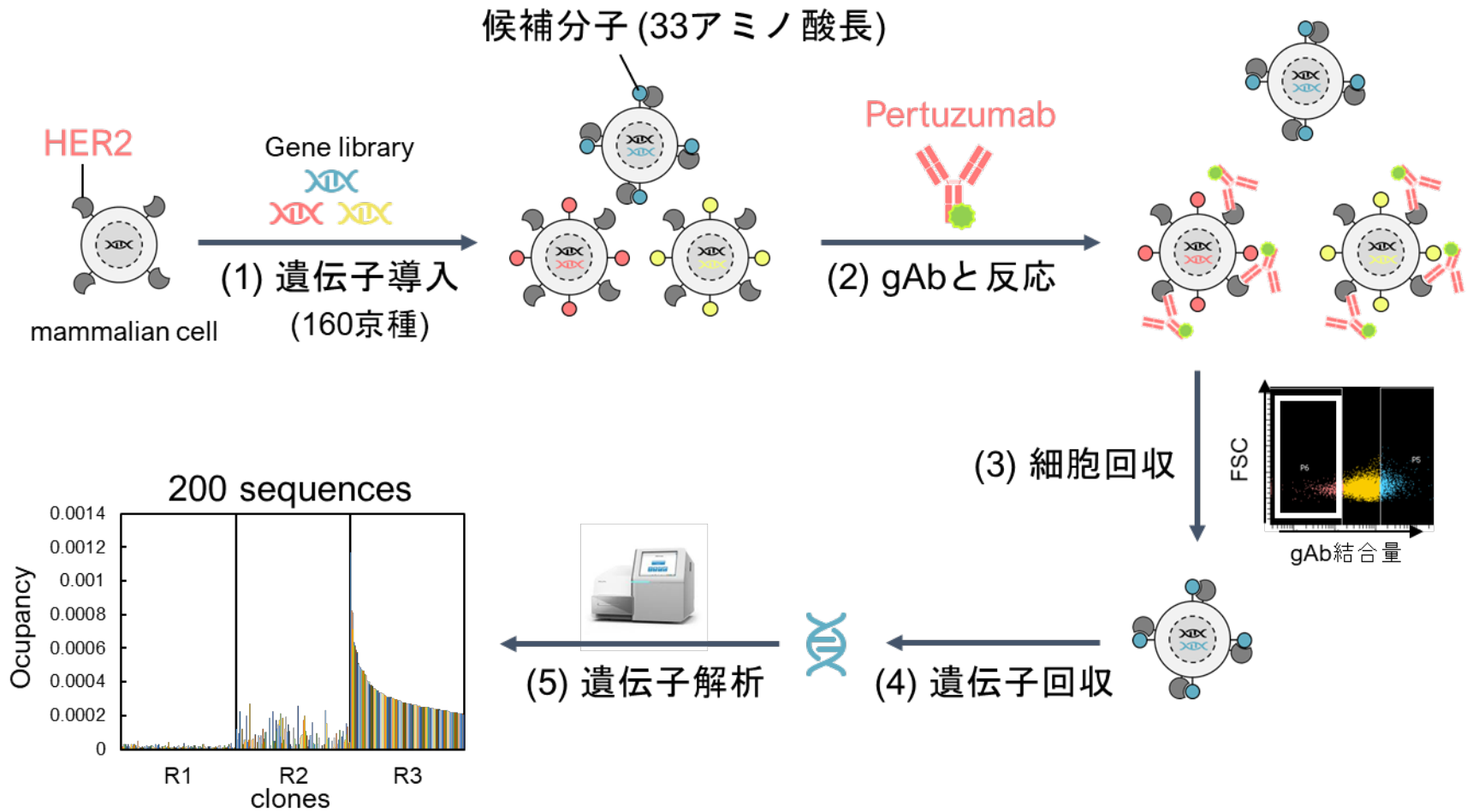


	$K_D$ (nM)	$K_{on}$ ( $10^4 M^{-1} s^{-1}$ )	$K_{off}$ ( $10^{-2} s^{-1}$ )
R1	37	72	1.4
R4	37	140	1.4
R5	31	38	1.4
Daclizumab	1.0	21	0.12

得られたペプチドは特異的かつ強くCD25に結合する

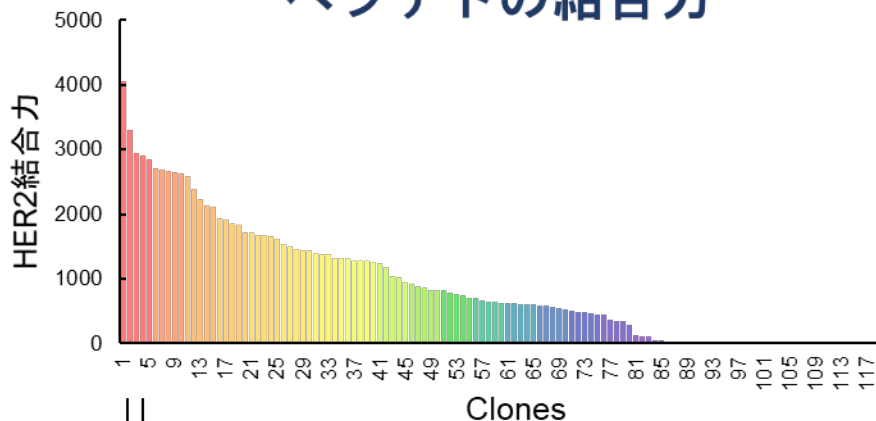


## gAbを利用したPertuzumab代替ペプチドの探索



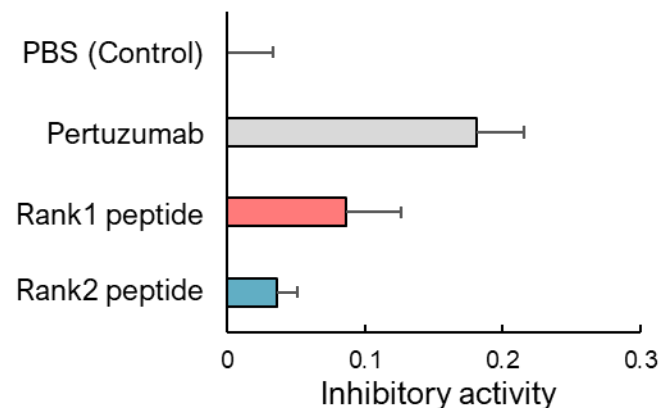
## Pertuzumab代替ペプチドの評価

ペプチドの結合力



	$K_D$ (nM)	$k_{on}$ ( $10^4 M^{-1}s^{-1}$ )	$k_{off}$ ( $10^{-2} s^{-1}$ )
R1 peptide	35.9	53.0	1.90
R2 peptide	252	9.14	2.30
Pertuzumab	0.735	65.1	0.0478

ペプチドの薬効評価



HER2/HER3共発現細胞の増殖抑制効果

抗体医薬の薬効をコピーした代替分子を取得できた

1. 新技術が解決しようとする課題
2. 新技術と既存技術の比較
- 3. 想定される用途**
4. 実用化に向けた課題
5. 企業への期待
6. 本技術に関する知的財産権
7. お問い合わせ先

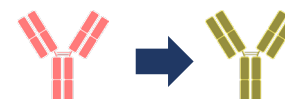
・ 既存の抗体医薬と同じ薬効を持つ中分子医薬の開発



・ 抗原検査キット用の抗体代替ペプチドの開発



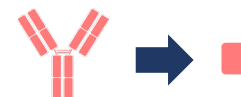
・ 既存の抗体医薬と同じ薬効を持つ抗体医薬の開発



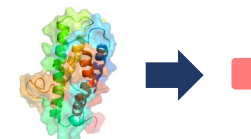
・ AI創薬の教師データ取得



・ 細胞内分子標的抗体からの中分子医薬の開発



・ 細胞内の天然タンパク質からの抗原結合分子の開発



1. 新技術が解決しようとする課題
2. 新技術と既存技術の比較
3. 想定される用途
- 4. 実用化に向けた課題**
- 5. 企業への期待**
6. 本技術に関する知的財産権
7. お問い合わせ先

## 現状

モデル抗体を用いて探索技術を確立した

## 課題

実用化を指向した代替分子の探索

## 企業への期待

実用化に向けて、標的の設定から代替分子の探索まで、共同で進めていきたい

1. 新技術が解決しようとする課題
2. 新技術と既存技術の比較
3. 想定される用途
4. 実用化に向けた課題
5. 企業への期待
- 6. 本技術に関する知的財産権**
7. お問い合わせ先

発明の名称 : 抗体代替分子のスクリーニング方法  
出願番号 : 特願2021-175474  
出願人 : 国立大学法人東京工業大学  
発明者 : 門之園 哲哉、近藤 科江



1. 新技術が解決しようとする課題
2. 新技術と既存技術の比較
3. 想定される用途
4. 実用化に向けた課題
5. 企業への期待
6. 本技術に関する知的財産権
7. お問い合わせ先

東京工業大学  
研究・産学連携本部

TEL           0 3 - 5 7 3 4 - 2 4 4 5  
FAX           0 3 - 5 7 3 4 - 2 4 8 2  
e-mail       sangaku@sangaku.titech.ac.jp



Tokyo Tech

**新技術説明会**  
New Technology Presentation Meetings!

**Thank You**

