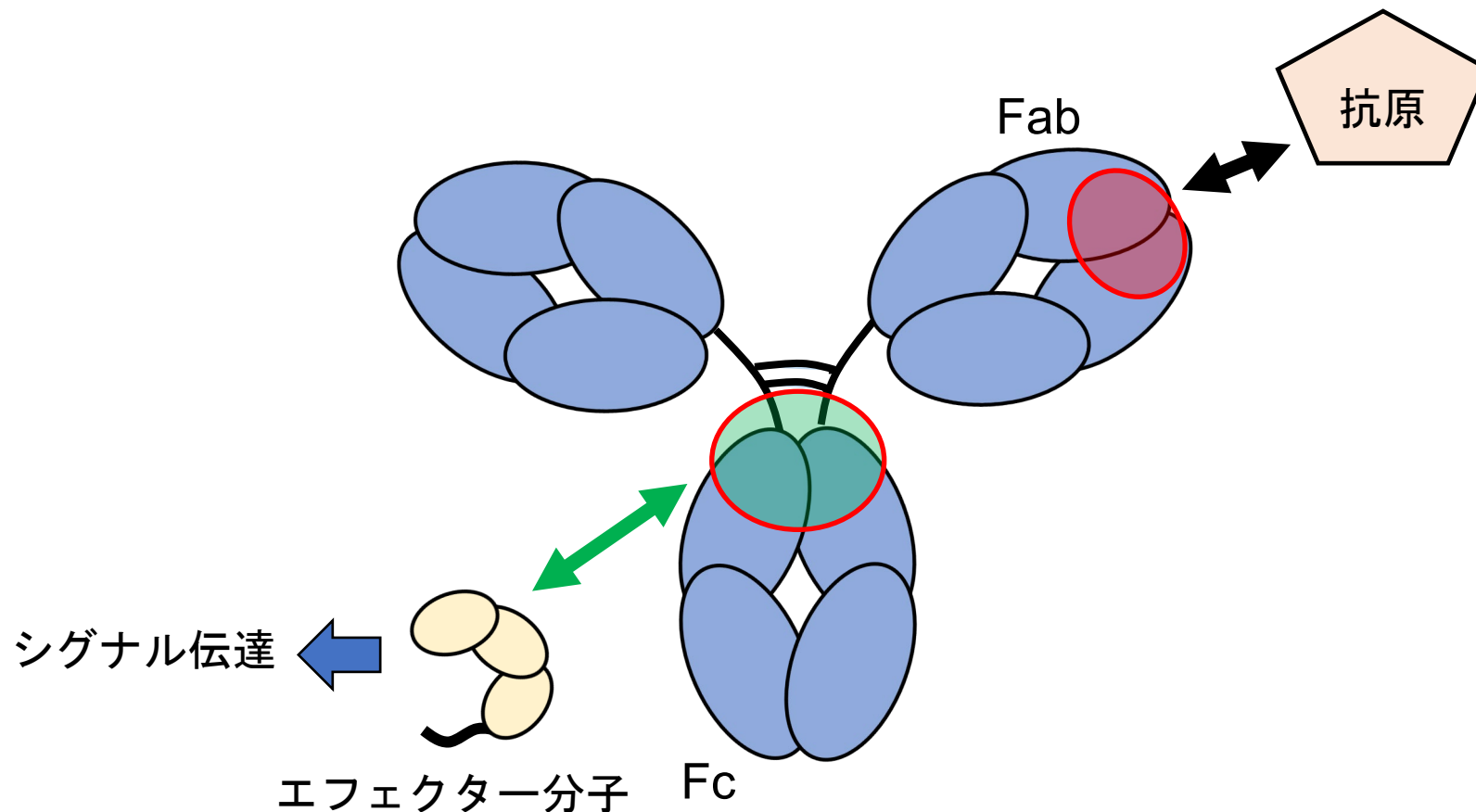


抗体のサブサイトを改変するための技術に関する発明

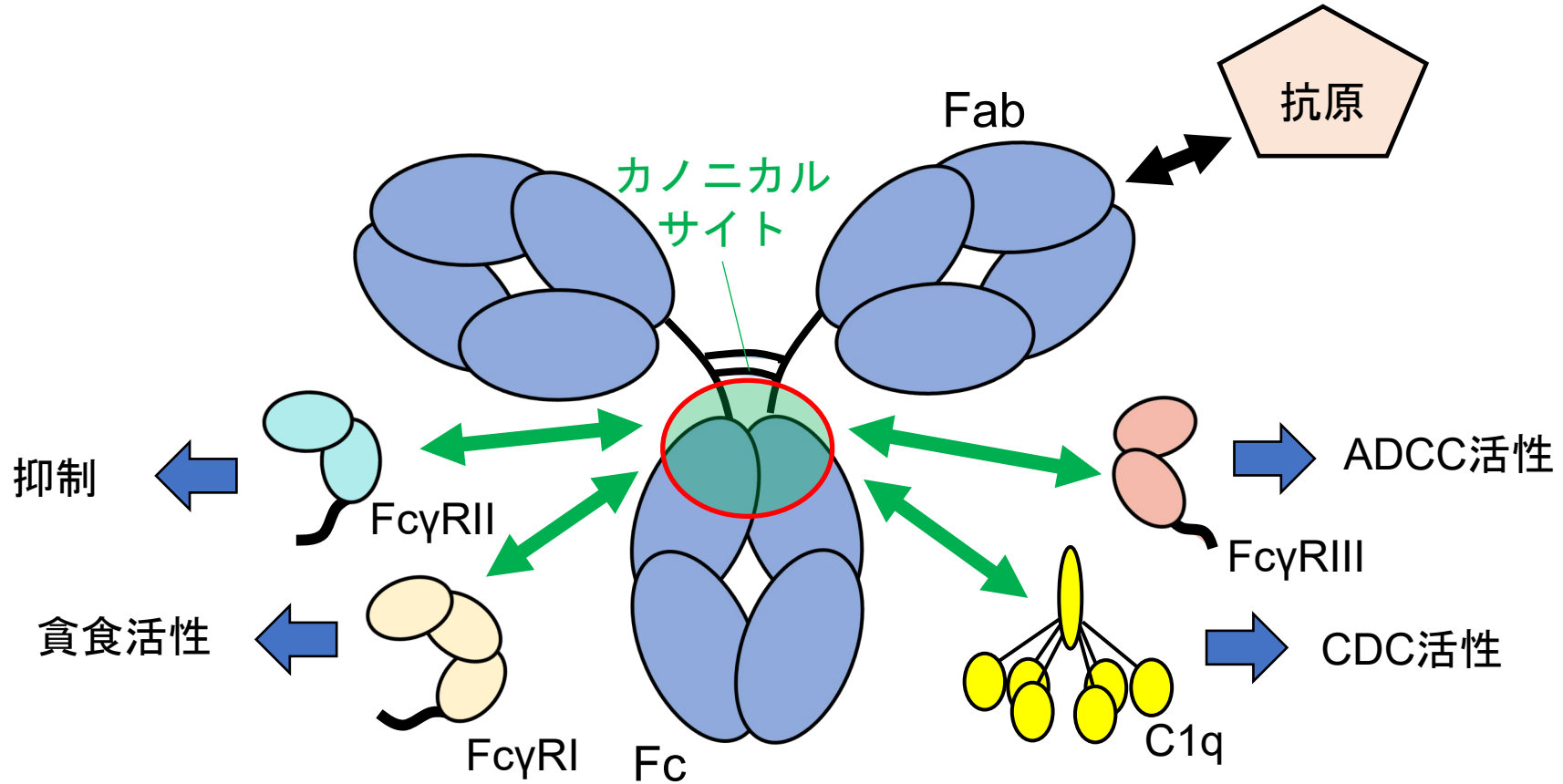
研究開発代表者 谷中冴子

自然科学研究機構 生命創成探究センター
生命分子動秩序創発研究グループ 准教授

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

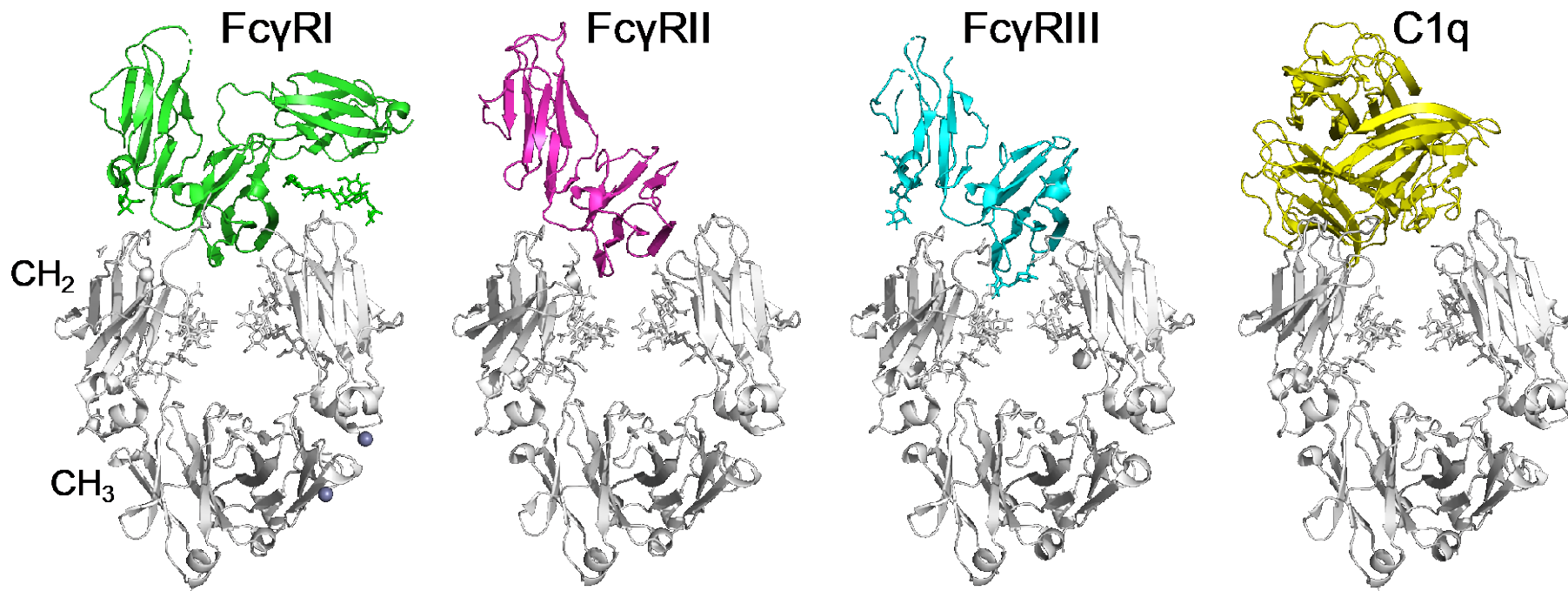


分子中に秘められた新規相互作用部位の探査と改変を通じた 次世代抗体創成の基盤構築



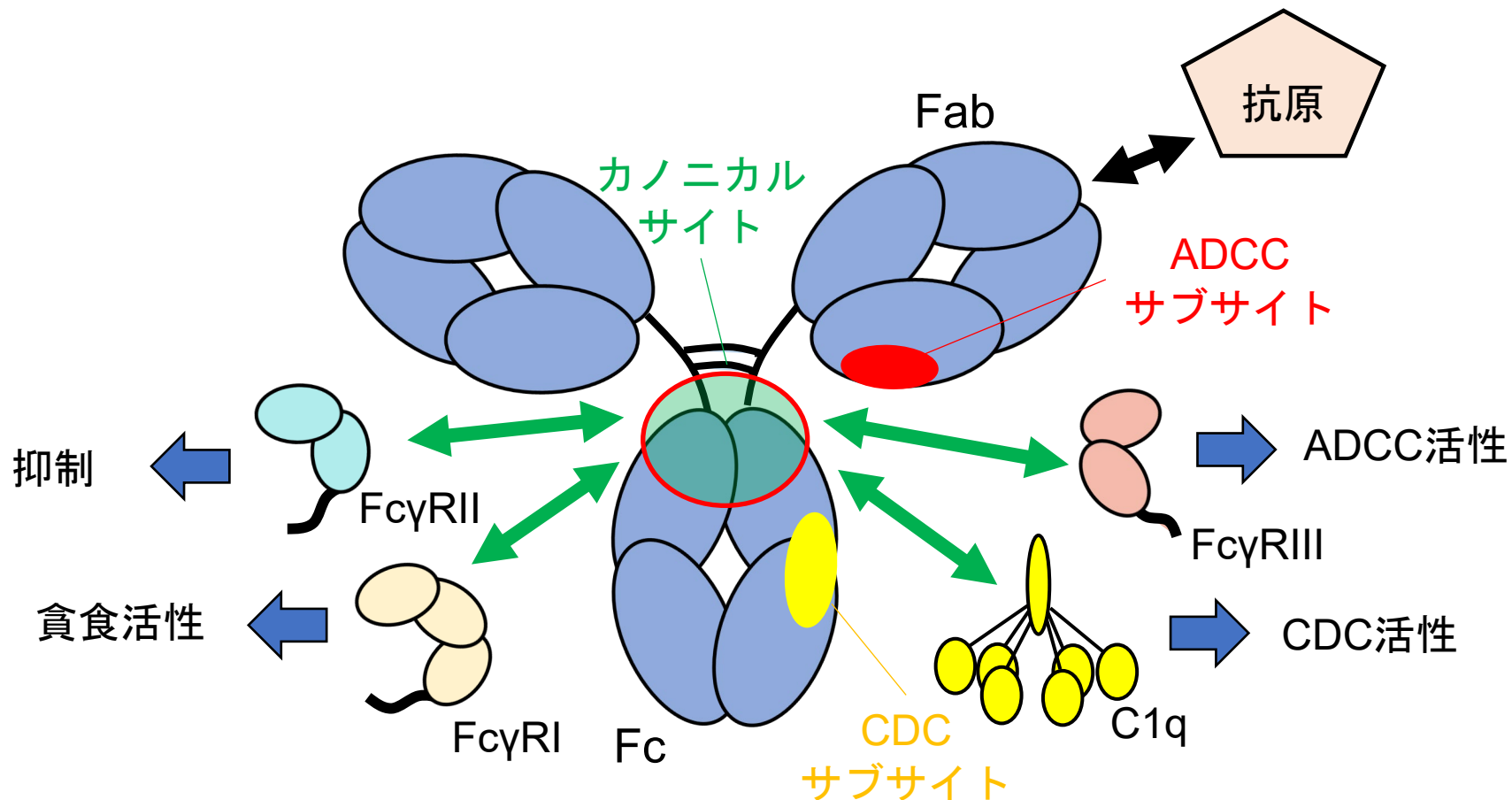
分子中に秘められた新規相互作用部位の探査と改変を通じた 次世代抗体創成の基盤構築

様々なエフェクター分子がFcのカノニカルサイトに相互作用する



これまで、抗体医薬のエフェクター活性を高めるための分子改変は、
カノニカルサイトに目を向けて行われてきた

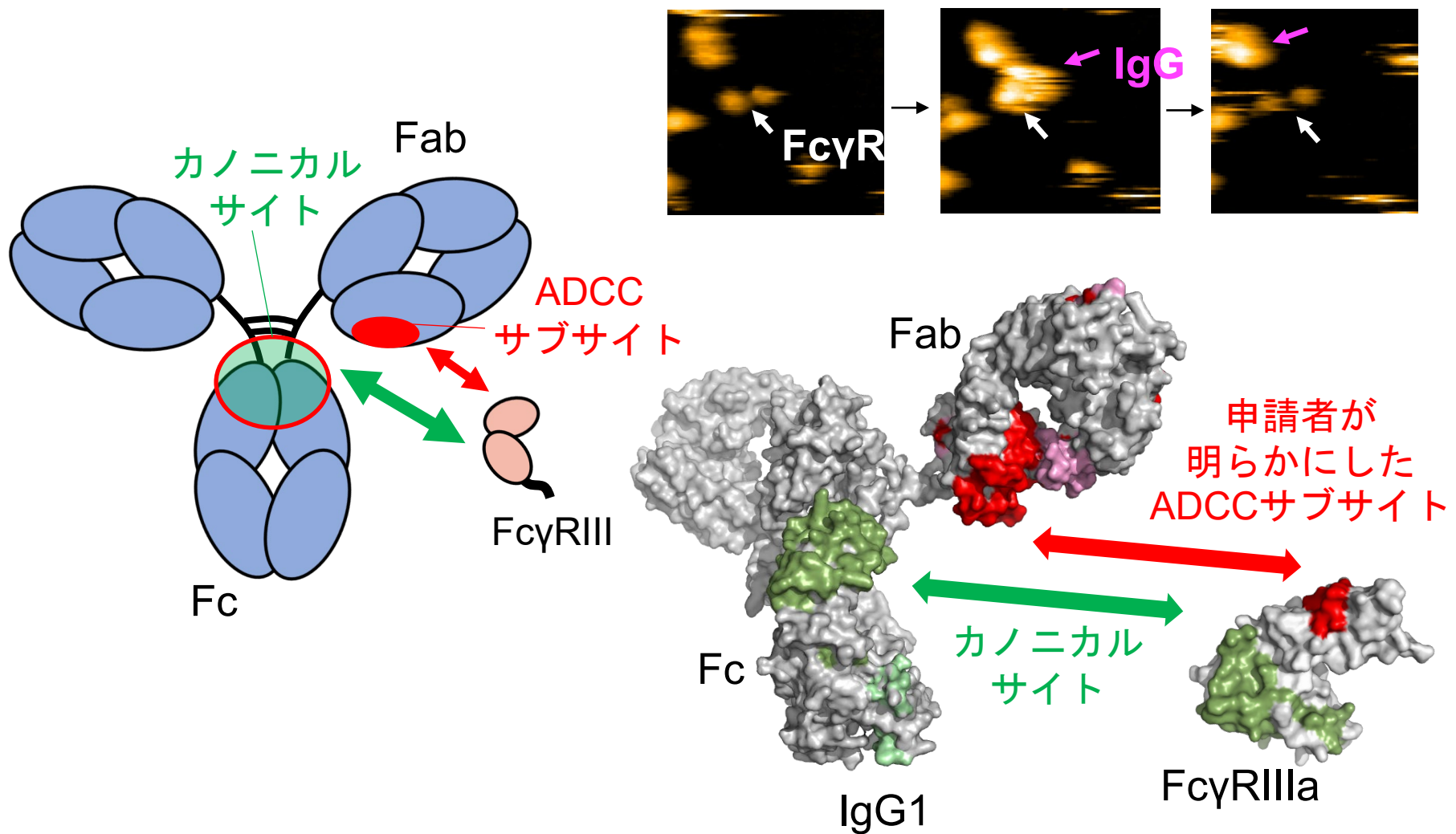
分子中に秘められた新規相互作用部位の探査と改変を通じた 次世代抗体創成の基盤構築



我々はこれまで、カノニカルサイト以外にエフェクター活性に特異的なサブサイトがあることを見出してきた。サブサイトに目を向けることで、分子エンジニアリングの可能性が広がる。

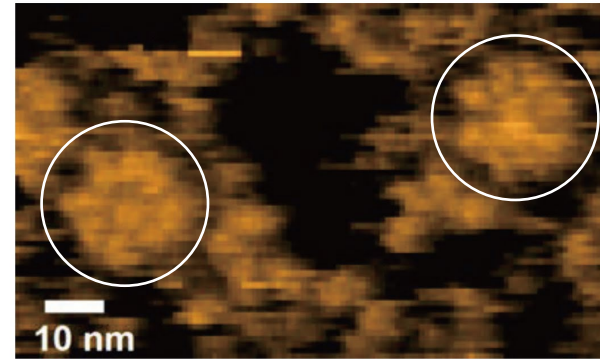
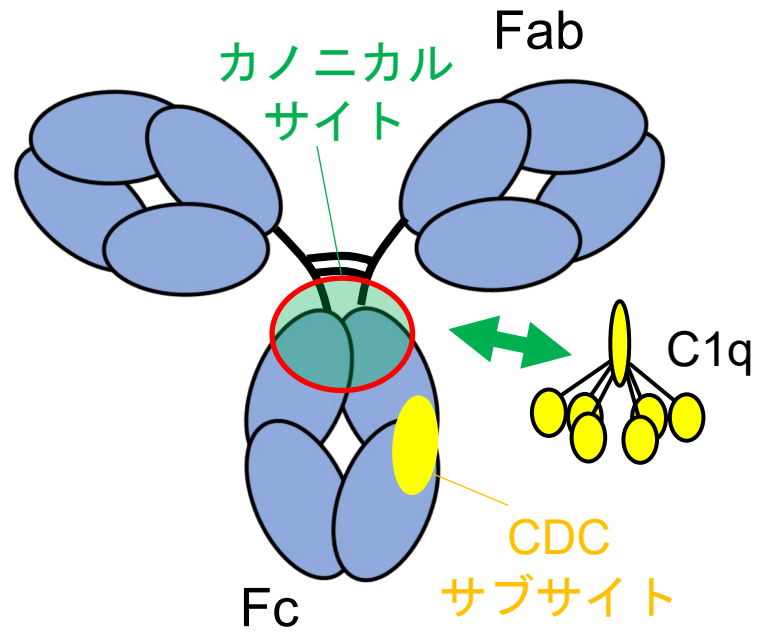
抗体分子中に秘められたサブサイト

HS-AFMで捉えたIgG1とFcγRIIIaの相互作用

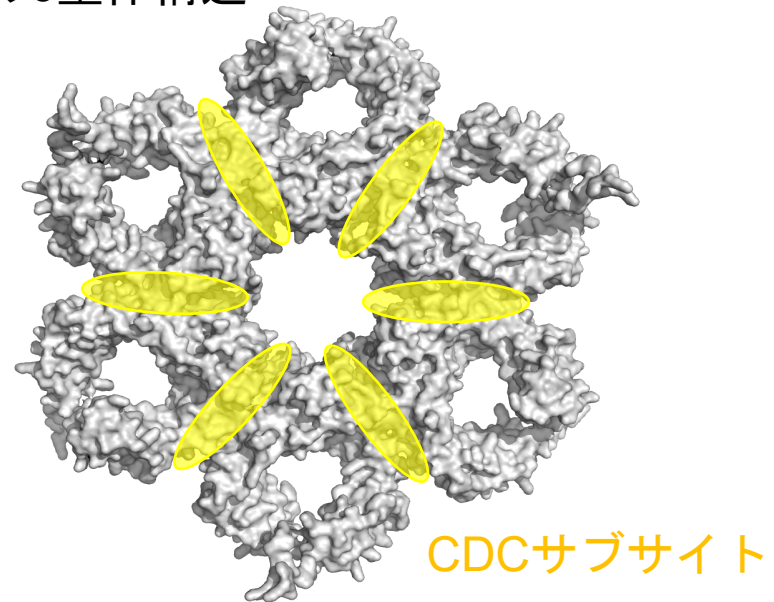


抗体分子中に秘められたサブサイト

HS-AFMで捉えたFcを介したIgGの6量体形成

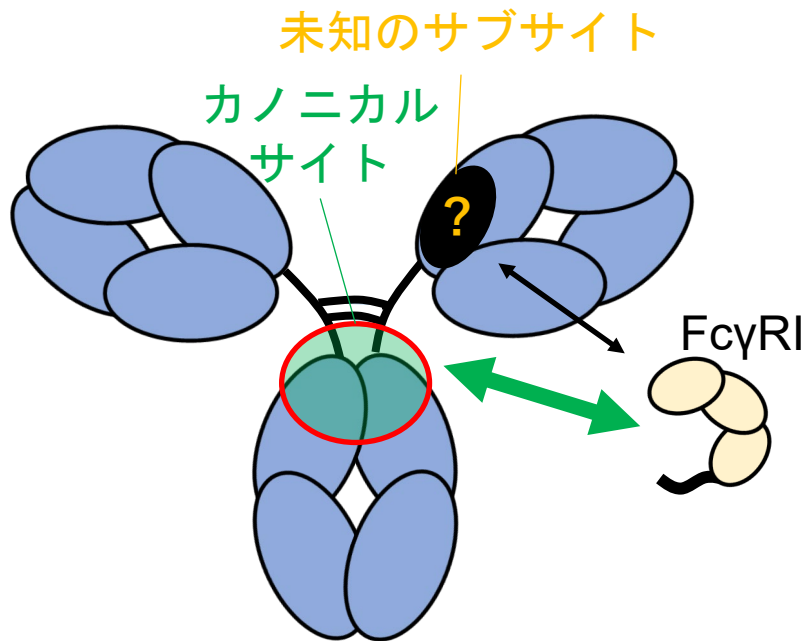


Fcの6量体構造

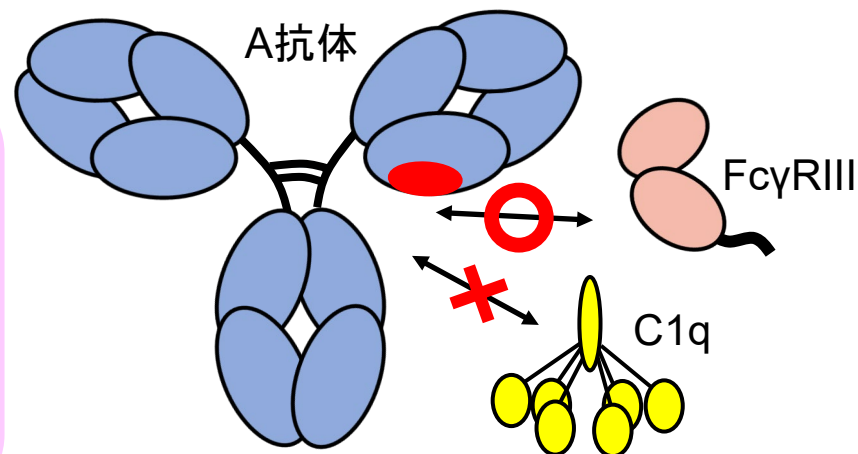
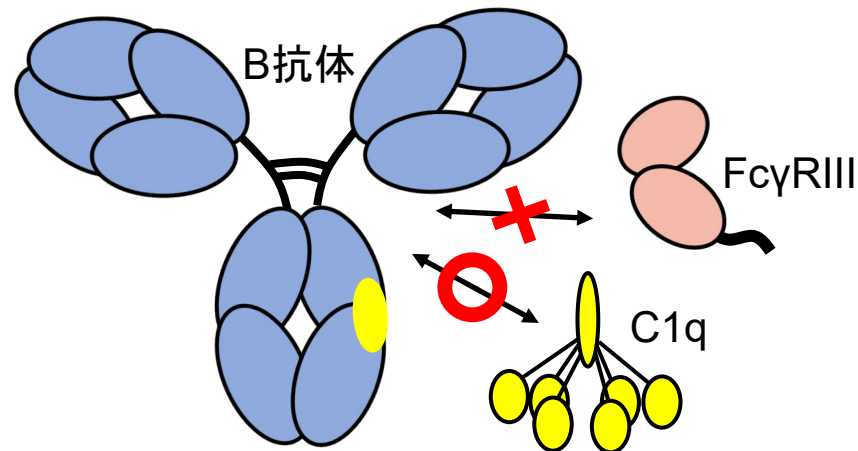


分子中に秘められた新規相互作用部位の探査と改変を通じた 次世代抗体創成の基盤構築

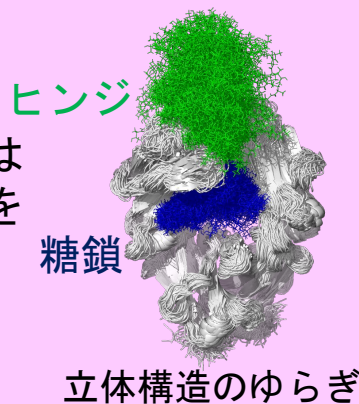
新たなサブサイトの同定



サブサイトの改変による
エフェクター活性の切り分け



抗体の分子設計においては
3次元構造ダイナミクスを
考慮することが必要



本研究の概要

H/D交換質量分析

MD計算

NMR

抗体分子中に秘められた
サブサイトの同定



サブサイトの改変体の
設計・創成

- 体系的変異導入
- 合理的設計

改変体の活性評価

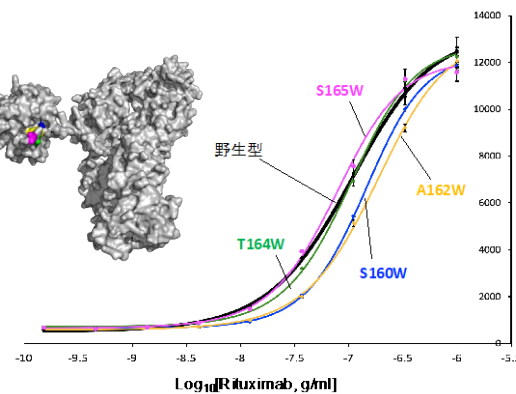
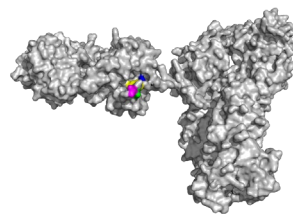
評価

機能低下

機能向上

特定のエフェクター
機能の選択的抑制

特定のエフェクター
機能の選択的向上



相互作用解析



高速AFM

SPR・ITC

本研究開発の特徴・実用化の意義

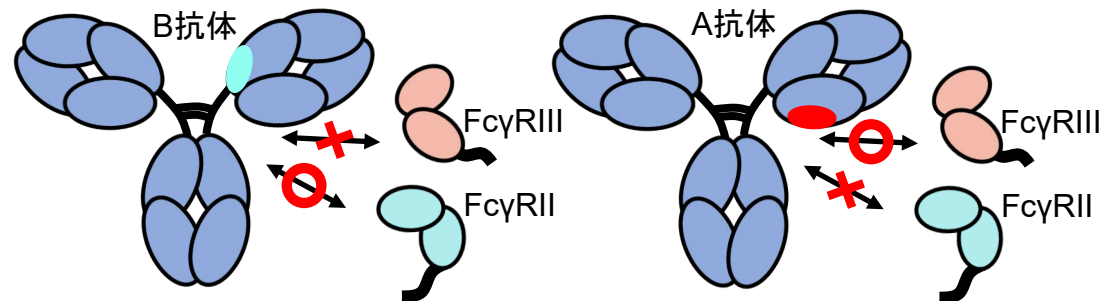
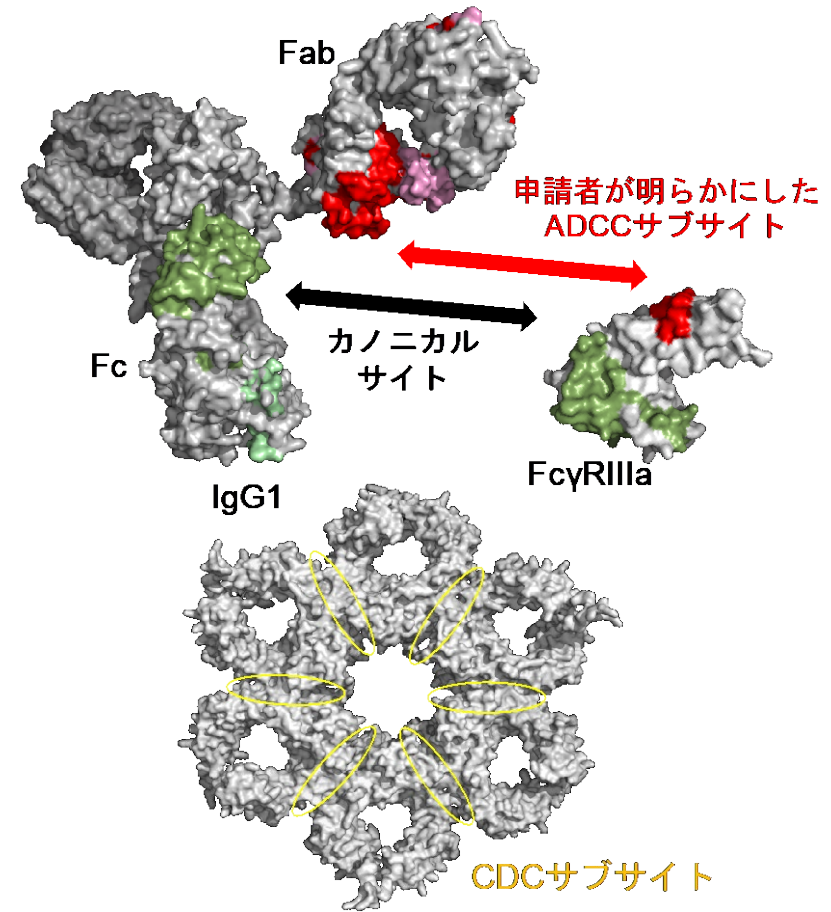
独創性・新規性・革新性

IgG分子中にはエフェクター分子固有のサブサイトが存在するという概念に基づいて、その可能性を様々なエフェクター分子へと展開する。

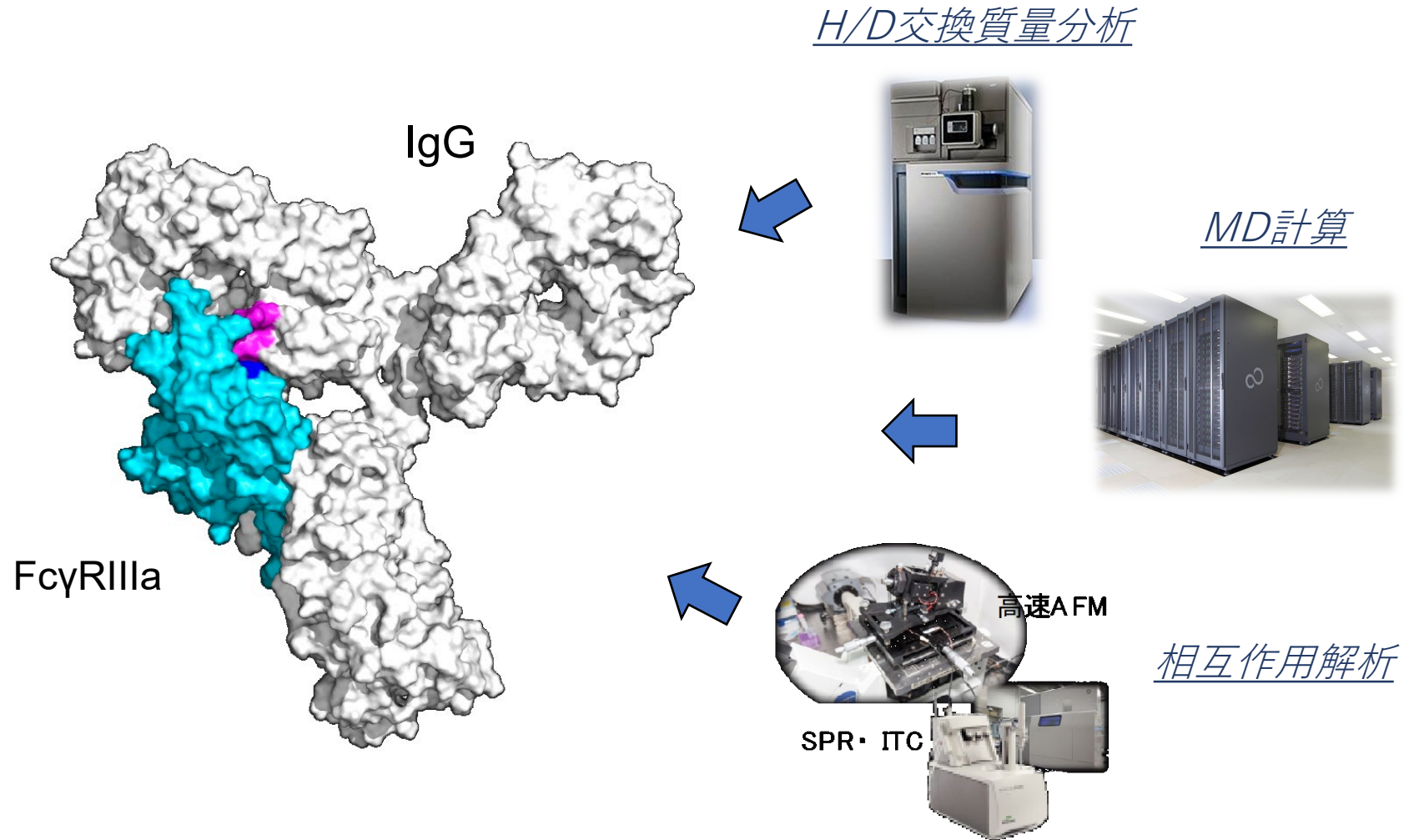
実用化の意義・インパクト

特定のエフェクター機能を選択的に向上または抑制する戦略を示し、次世代抗体の創成の技術基盤を構築する。

サブサイトを標的として分子改変を施すことにより、IgGの抗体医薬としての高機能化の可能性を押し広げる。

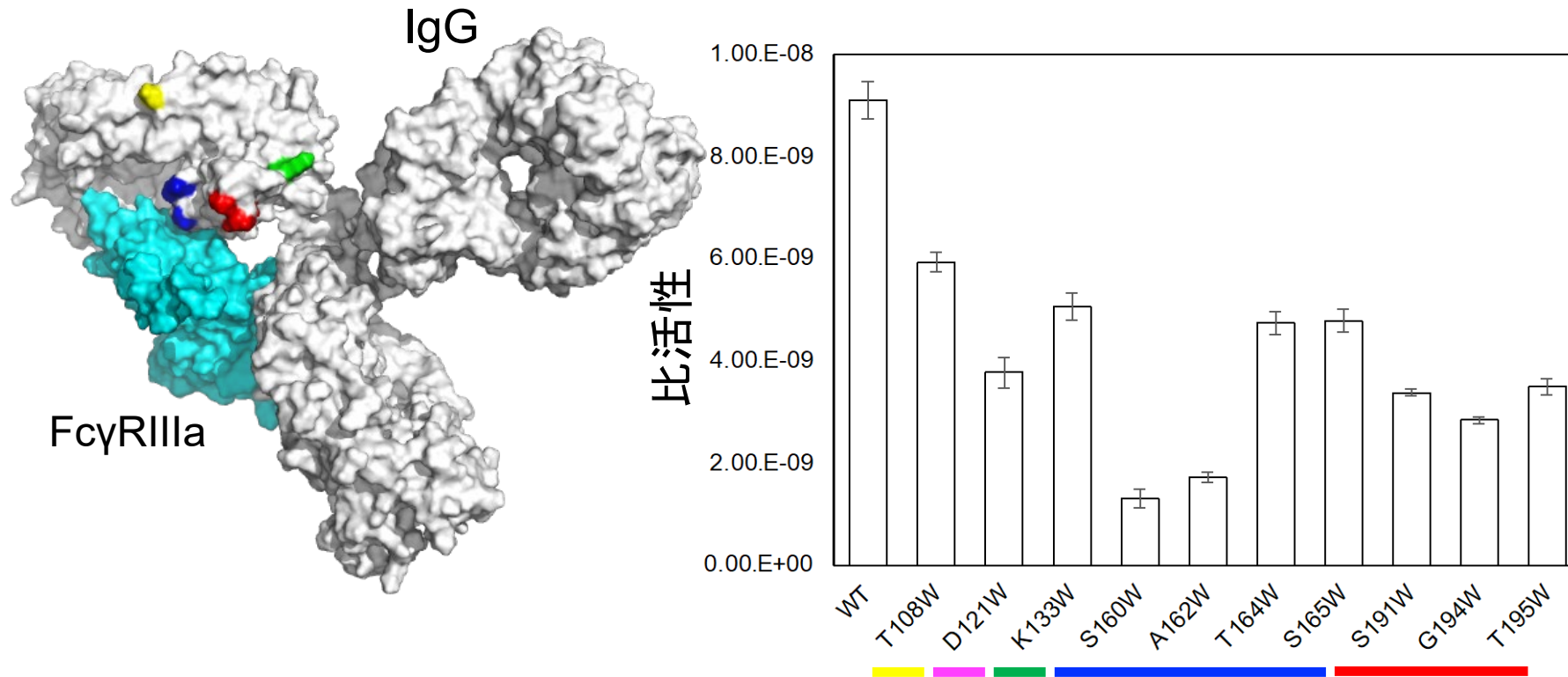


IgGとFcγ受容体の相互作用モデルの構築



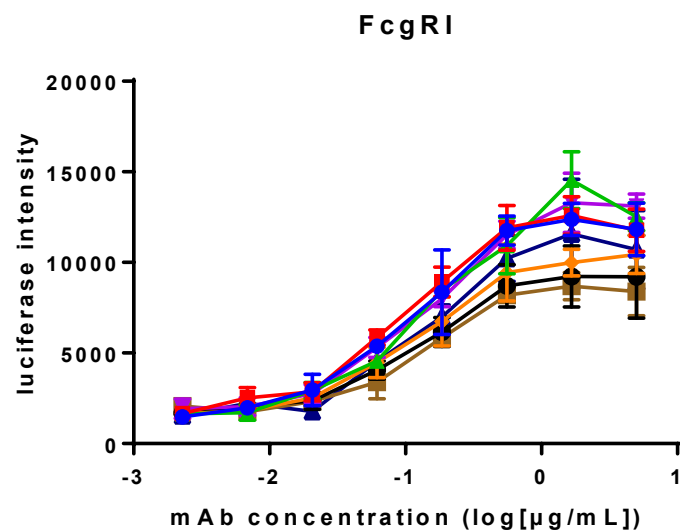
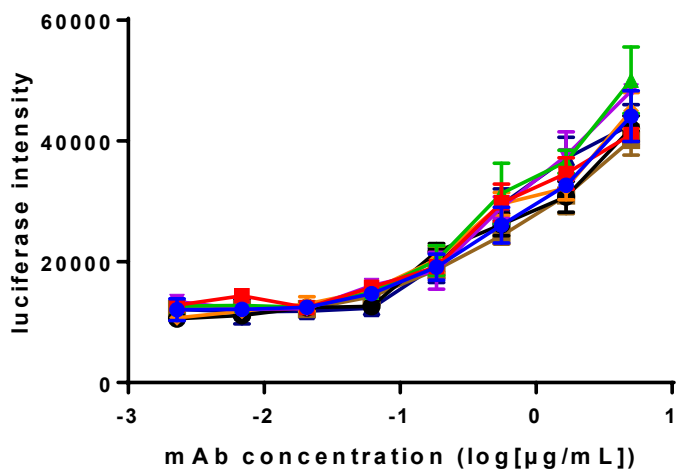
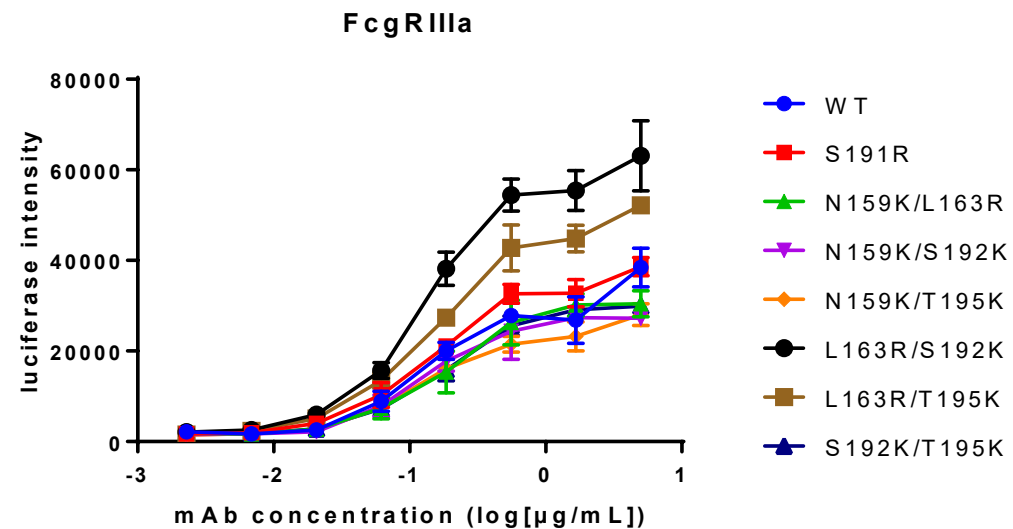
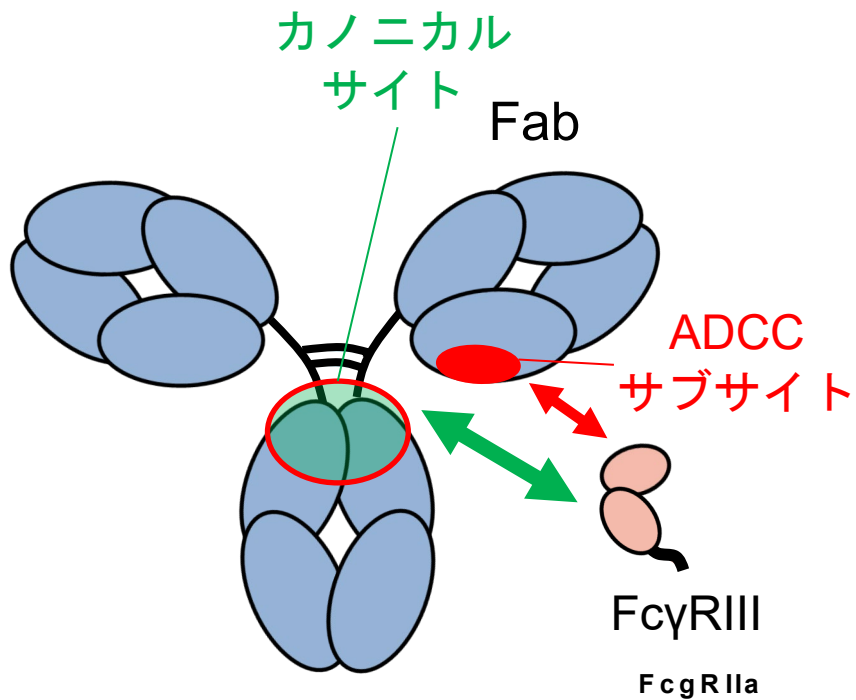
統合的解析により、IgGとFcγ受容体の相互作用モデルを構築した。

サブサイト改変抗体の作出と活性計測



相互作用部位のみならず、遠位のアミノ酸残基も活性に影響を及ぼす。

抗体分子中に秘められたサブサイトの改変



抗原結合とFc γ 受容体の相互作用に伴う アロステリックな構造変化を捉えることに成功

MABS
2022, VOL. 14, NO. 1
<https://doi.org/10.1080/19420862.2022.2038531>

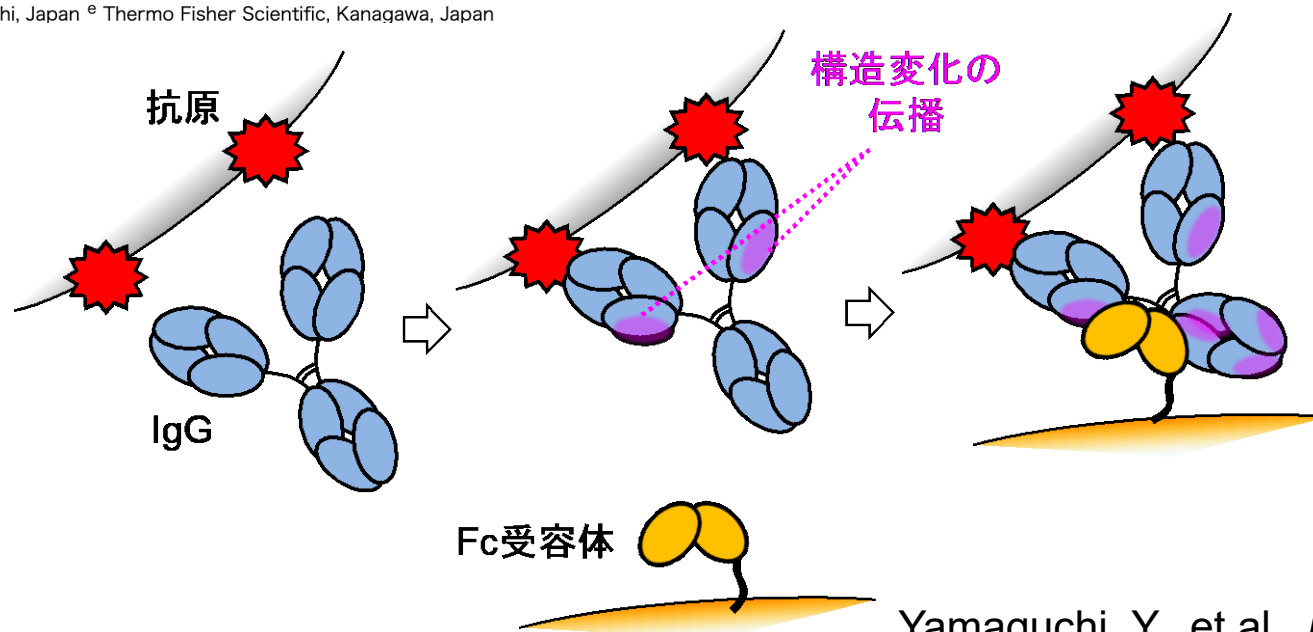
Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Open access

The Fab portion of immunoglobulin G has sites in the CL domain that interact with Fc gamma receptor IIIa

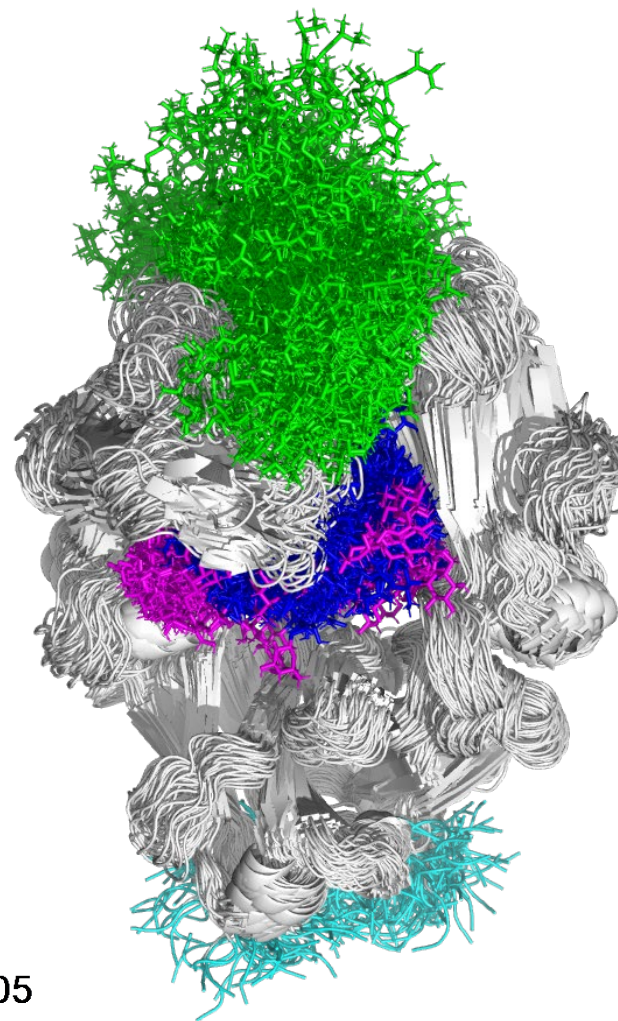
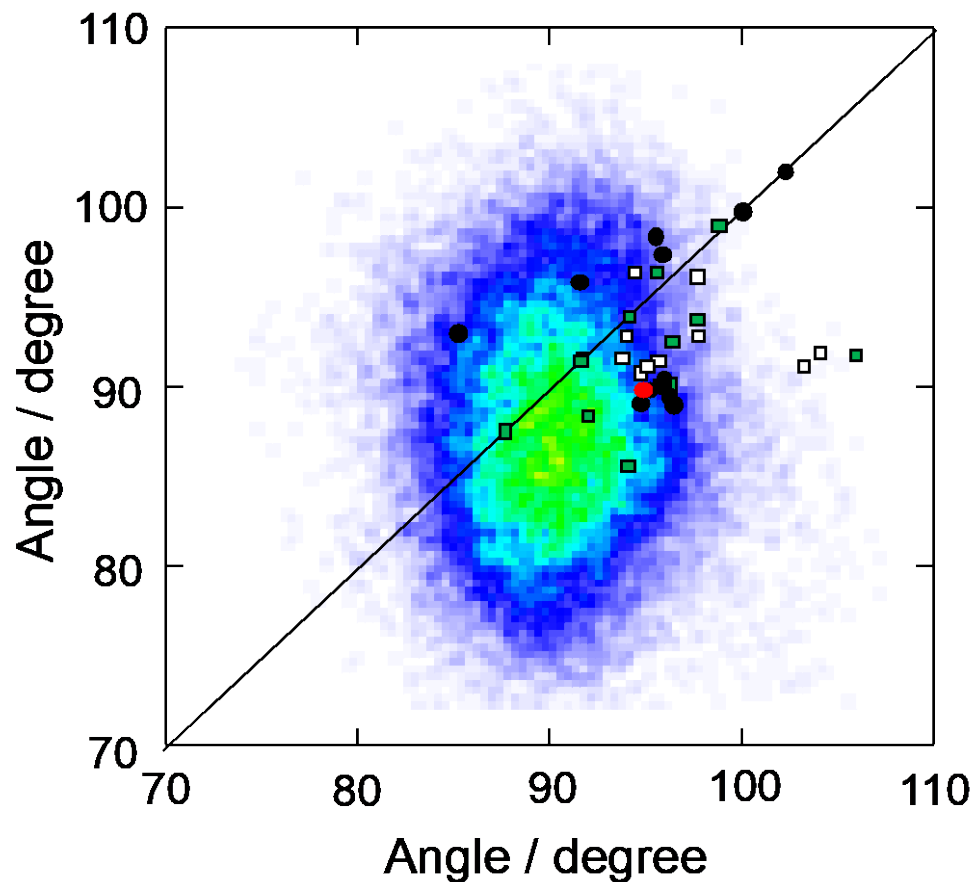
Yuki Yamaguchi ^a, Natsumi Wakaizumi ^a, Mine Irisa ^a, Takahiro Maruno ^a,
Mari Shimada ^a, Koya Shintani ^a, Haruka Nishiumi ^a, Rina Yogo ^{b,c,d,†},
Saeko Yanaka ^{b,c,d}, Daisuke Higo ^e, Tetsuo Torisu ^a, Koichi Kato ^{b,c,d},
and Susumu Uchiyama ^{a,b}

^a Graduate School of Engineering, Osaka University, Osaka, Japan ^b Exploratory Research Center on Life and Living Systems (ExCELLS), National Institutes of Natural Sciences, Aichi, Japan ^c Institute for Molecular Science (IMS), National Institutes of Natural Sciences, Aichi, Japan ^d Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, Aichi, Japan ^e Thermo Fisher Scientific, Kanagawa, Japan



Yamaguchi. Y., et al., *mAbs*. (2022)

抗体分子の複雑で動的な分子構造は分子設計を困難にする



Angles in crystal structures

- Free Fc
- Fc in complex with FcR
- Fc in complex with other ligands
- MD starting structure



アロステリック作用に関する他グループの研究状況はどうなっているのか？

実験

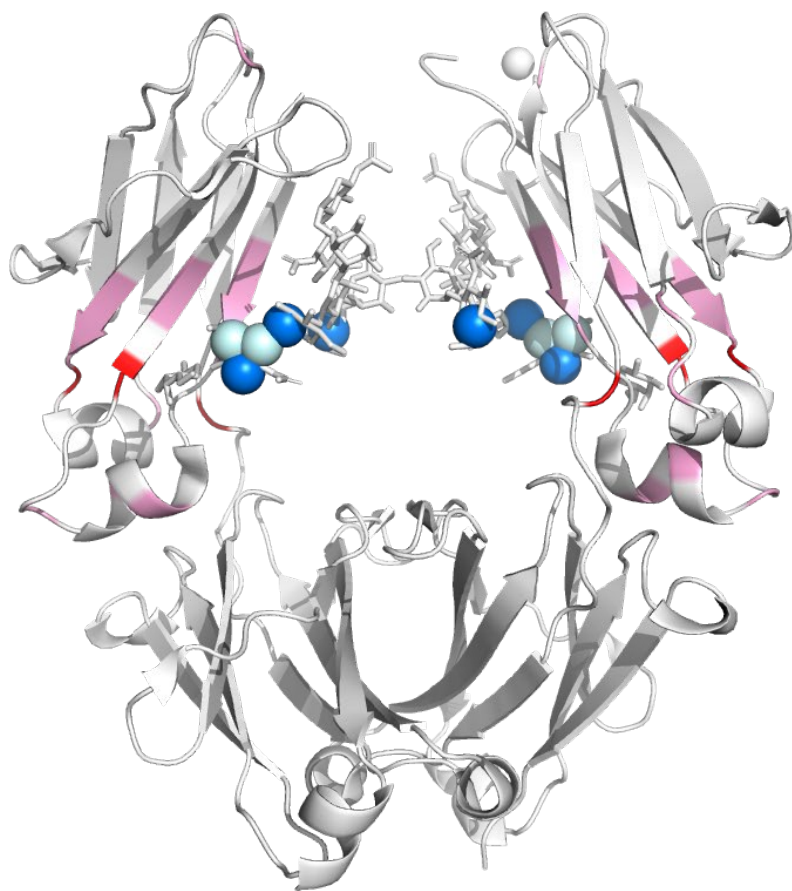
Orlandi et al. *Structure* (2020)
Yamaguchi et al. *mAbs* (2022)

本研究

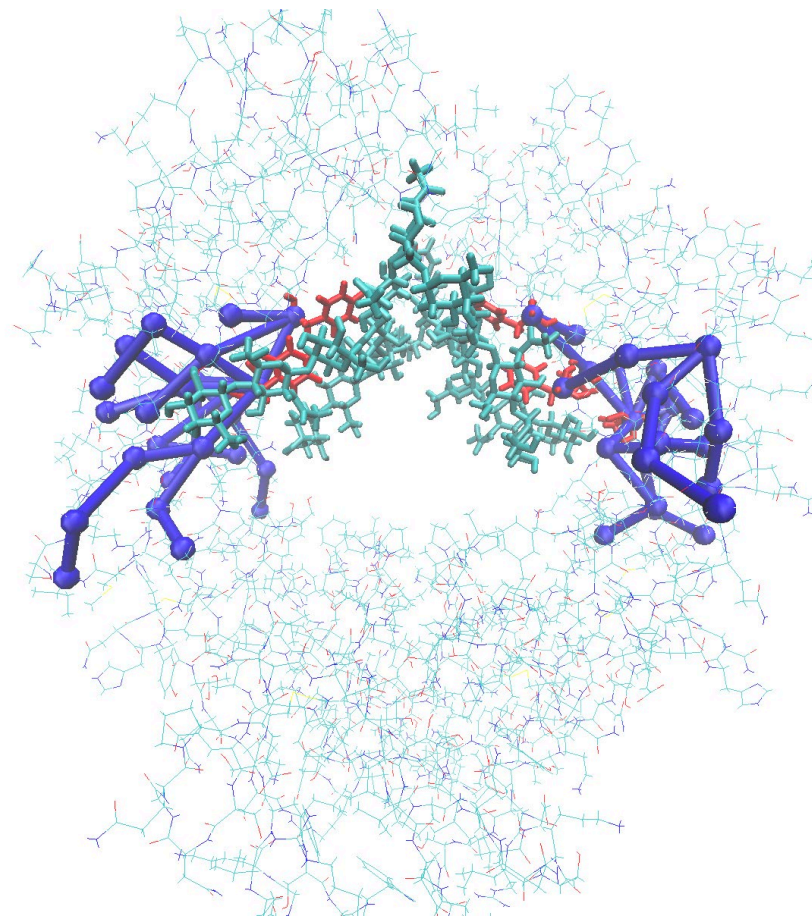
理論

Zhao et al. *mAbs* (2021)
Corrada et al. *J. Phys. Chem.* (2013)

NMRによる構造変化の評価



分子動力学計算に基づくネットワーク解析



新技術の特徴・従来技術との比較

特徴

- IgG 分子内の**隠れた相互作用部位（サブサイト）**を同定し、そこを標的として改変することで受容体・経路特異的な**エフェクター機能制御**を可能にする技術。
- ADCC・CDC など従来は Fab/Fc の「**カノニカルサイト**」で説明されてきた機能が、**Fab・Fc 各所に存在するサブサイトの協調によって発現**することを実証。

従来技術との比較

項目	従来技術（カノニカルサイト中心）	本技術（サブサイト標的化）
改変部位	Fc糖鎖、ヒンジ、既知の結合部位	IgG内の新規相互作用領域（サブサイト）
制御性	受容体への作用が同時に変化しがち	特定受容体のみを選択的に制御可能
限界	機能が連動し個別制御が難しい	ADCC/CDCなどを 選択的に向上・抑制 できる
新規性	既存の設計論の延長	抗体設計のパラダイム転換 となる可能性

想定される用途

- **がん免疫療法抗体**の高精度制御（ADCC強化型、CDC特化型など）
- **自己免疫疾患向け抗体**の不要なエフェクター活性の抑制。
ADC（抗体-薬物複合体）の設計における高精度位置決め。
- **バイオ後続品・バイオベター開発**における差別化。
- **免疫受容体の選択的活性化研究**など基礎科学用途。

実用化に向けた課題

- サブサイト改変の影響を **PK/PD（薬物動態）・安定性・免疫原性**の面で包括的に評価する必要。
- 医薬品開発レベルの ****品質管理標準（CMC）****への適合。
- 長期保存性や製造プロセスでの構造ゆらぎに対する耐性確認。
- 複雑なアロステリックネットワークの定量化（MD計算・NMR・HDX-MSの統合解析精度）。

企業への期待

- 製薬企業
次世代抗体創薬パイプラインへの技術導入。
抗体医薬の差別化・競争優位性向上。
- バイオテック
技術共創（計算科学 × 抗体工学）。
- 共同研究
新規抗体の共同開発、改変抗体の前臨床評価系の構築。
- 企業ニーズ
「精密設計」
「ADCの最適化」
「機能特化型抗体」の設計基盤

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称 : 抗体のサブサイトを改変するための技術に関する発明
- ・ 出願番号 : 特願2024-208145
- ・ 出願人 : 自然科学研究機構
- ・ 発明者 : 谷中冴子、加藤晃一

産学連携の経歴

- ・ 2015年-2026年 太陽日本酸素社と共同研究実施
- ・ 2021年-2026年 AMED「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」

お問い合わせ先

自然科学研究機構 事務局研究協力課研究支援係

TEL 03-5425-1325

e-mail nins-sangaku@nins.jp