

ヒトウテログロビンタンパク質を利用した低分子化二重特異性抗体の構築



01 研究の背景・目的

当研究室では、独自の新規バイオ医薬品の開発を目的として、様々なフォーマットを持つ抗体誘導体を創出しています。中でも、天然の抗体にはない新しい機能を持つ機能性抗体を利用したバイオ医薬品候補分子の開発を目指した研究に取り組んでいます。

本研究は、天然の抗体よりも分子量が小さく、また二つの創薬ターゲットに対して同時に結合可能な二重特異性抗体の創出を可能にする新規フォーマットを持った抗体誘導体の創出に向けた研究を推進しています。その中で、当研究室では、タンパク質工学の技術を応用し、ヒトウテログロビンのアミノ酸変異体を活用した低分子化二重特異性抗体の創出を進めています。

先進バイオ医薬品プロジェクト
リーダー 鎌田 春彦

02 研究内容(特徴・独自性)

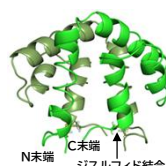
●概要

ヒトウテログロビンはわずか16kDaの二量体を形成する分泌タンパク質であり、これをヘテロ二量化の骨格とすることで、低分子量の二重特異性抗体が作製可能です。この手法では天然に存在するIgG型の抗体と同様に、可変領域のN末端が他の可変領域と連結されずに露出するために、抗原結合の制約が少なく、様々な抗体への応用が可能です。さらに、ヒトタンパク質の使用しているために、免疫原性が生じる可能性を最低限に留めることができる上、二量化の性質を有しながら、分子量が低く保たれるというメリットがあります。本研究の創出する手法では、簡便に低分子化二重特異性抗体が作製できるため、T細胞傷害型二重特異性抗体や、感染症中和抗体など、その選抜も含めた応用に広く利用でき、抗体医薬の迅速な創出が期待されます。

●現状

上記のフォーマットで作製した、抗PD1/PD-L1二重特異性抗体は、天然型IgGフォーマットで作製した二重特異性抗体と同等、あるいはそれ以上の活性を示しており、組織移行性の向上によってより強い抗がん活性を持つ抗体誘導体であることが示唆されています。またサルへの投与も実施しており、その有用性が期待されます。

ウテログロビン(UG)

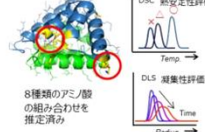
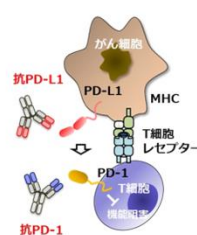


医薬品応用に有望な種々の性質
・分子量16kDaの低分子量
・phase studyにも利用された安全性の高い分子
・高い安定性・低分解性
・N末端融合による立体障害が生じない



独自にヒト由来ウテログロビン分子の結晶構造解析を実施済
→現在、論文投稿中

モデルとして抗PD1/PD-L1抗体を用いた低分子二重特異性抗体を創出



構築



評価

👍 アピールポイント (期待される効果・応用)

- 小分子化抗体は、天然の抗体よりも組織浸透性に優れており、組織への移行が重視されるがんの免疫制御を目的とした抗体医薬の開発に繋がります
- 変異型ウテログロビンを利用することで、二重特異性を持つ抗体医薬フォーマットとしても利用可能であり、二つのターゲットに対する小分子化抗体の創出を実現します

先進バイオ医薬品プロジェクト

<https://www.nibn.go.jp/bio-r/research.html>



関連する情報

[特許] ウテログロビンを構造基盤とする二重特異性ポリペプチド
(WO/2019/176866)

研究キーワード

小分子化抗体、二重特異性抗体、
ウテログロビン、バイオ医薬品

是非、ご相談ください