

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名 味元 風太

---

本論文は、抗体の Fc 領域に変異を加えることで、抗体と FcγR との相互作用を最適化し、その Fc 改変体の FcγR に対する結合、ADCC 活性、アゴニスト活性、熱安定性、保存安定性およびそれらの改変体の X 線結晶構造解析の結果について述べている。FcγR は複数の受容体から成る受容体ファミリーであり、抗体はその Fc 領域を介して FcγR と相互作用する。FcγR の機能や発現分布は受容体ごとに異なる。本研究では抗体の Fc 領域に新たな変異を加えることで、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa に対する親和性および特異性を向上させ、これらの受容体を介した抗体の機能を改良し、これらの変異を加えた抗体の今後の抗体医薬品への応用に向けた展望を示している。本論文は 5 章からなる。

第 1 章は序論で、抗体医薬品の現状、FcγR に対する相互作用の最適化技術を中心とした抗体医薬品の最適化および高機能化技術について紹介し、現状の FcγR に対する結合の最適化技術の課題を述べ、抗体医薬品として用いるためにはこれらの課題を克服する必要があることが説明されている。

第 2 章では、抗体の Fc 領域を非対称に改変することによって、FcγRIIIa との相互作用を最適化し、ADCC 活性を増強する方法について述べている。抗体の Fc 領域と FcγR との相互作用が非対称であることに着目し、Fc 領域を非対称に改変することによって、従来の対称に改変する方法と比べて、抗体の高い安定性を損なうことなく、より高い FcγRIIIa 結合および ADCC 活性を達成している。また、最終的に作製した非対称 Fc 改変体はこれまでに報告された Fc 改変体の中でも最も強い FcγRIIIa 結合を示し、代表的な ADCC 活性増強技術であるアフコシル抗体と比較しても高い ADCC 活性を示している。熱安定性も高く維持されており、抗体医薬品への応用が期待される。

第 3 章では、非対称 Fc 改変技術を用いて FcγRIIIa および FcγRIIa に対する結合を増強した改変体を作製し、その X 線結晶構造解析を実施し、非対称 Fc 改変体の FcγRIIIa 認識機構を解析している。その解析結果から、非対称 Fc 改変体は理論上取り得る 2 通りの相互作用のうち、特に一方の相互作用を強めていると考察している。また、Fc と FcγRIIIa の相互作用界面について非対称 Fc 改変体と天然型抗体の構造を比較し、非対称 Fc 改変体に導入した変異の相互作用への寄与について考察している。各変異の相互作用増強への寄与は大きなものではないが、これらを多数組み合わせることで最終的に 1000 倍の結合活性の増強を達成していると考察している。

第 4 章では、FcγRIIb に対して特異的に結合を増強した Fc 改変体の作製、その特性解析

およびその FcγRIIb に対する認識機構について述べている。FcγRIIb に対して結合を増強した Fc 改変体は過去に報告されているが、この Fc 改変体は FcγRIIb に対する特異性が十分ではなく、天然型抗体と比較して血小板の活性化、凝集を誘導しやすいことを報告している。医薬品への応用を考えた場合には、この Fc 改変体は血栓塞栓症を誘導する可能性が高く、安全性上の懸念があると考えられ、FcγRIIb に対して特異的に結合を増強する必要があると考察している。このような背景に基づき、抗体の Fc 領域の FcγR との相互作用部位への網羅的な変異導入を実施し、最終的に活性型 FcγR に対する結合を天然型抗体と同程度かそれ以下に抑えながらも、FcγRIIb に対する結合を 100 倍以上増強することに成功している。また、Fc 改変体と FcγRIIb との複合体の X 線結晶構造解析を実施し、Fc 改変体の FcγRIIb に対する特異的な認識機構を構造的に考察している。ここで作製された Fc 改変体は天然型抗体と同様に血小板の活性化や凝集を誘導することなく、その一方で抗 CD137 抗体のアゴニスト活性を増強していることから、安全性の懸念を増すことなく、抗体の高機能化に用いることが可能であることが期待される。

第 5 章では、Fc 改変技術についての総合的な考察が述べられている。それぞれの FcγR との相互作用最適化技術の今後の展望や抗体医薬品への応用の可能性を示している。

以上、本研究は抗体と種々の FcγR との相互作用を最適化した Fc 改変体を作製し、将来的な医薬品への応用を見据えた研究を行っているだけでなく、各 Fc 改変体の FcγR に対する認識機構を構造学的方法によって解析しており、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。