

The influence of antibody engineering on Fc conformation and Fc receptor binding properties: Analysis of FcRn-binding engineered antibodies and an Fc fusion protein.

mAbs 2021; 13(1): 1923366. doi: 10.1080/19420862.2021.1923366

Takuo Suzuki, Noritaka Hashii, Minoru Tada, Akiko Ishii-Watabe

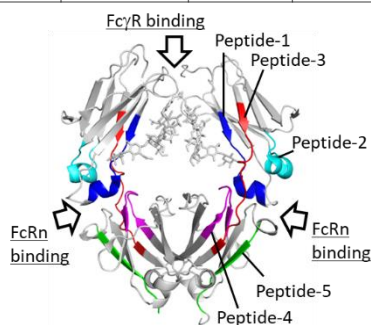
国立医薬品食品衛生研究所

概要

抗体医薬品は、そのFc部分が血管内皮細胞等に存在する新生児型Fc受容体(FcRn)と結合し、分解から保護されることで、比較的長い血中半減期を持つことが知られている。投与頻度の低減はQOLの向上につながることから、さらなる血中半減期の延長を目的として、アミノ酸置換によりFcRn親和性を上昇させた抗体医薬品の開発も進められ、一部が承認されている。本研究では、FcRn親和性を改変した7種のアダリムマブ改変体やFcRn親和性の低いTNF受容体-Fc融合タンパク質医薬品であるエタネルセプトを用いて、Fc γ 受容体への結合能や立体構造の違いについて解析し、これらの抗体改変がFcの機能や立体構造に及ぼす影響を明らかにした。

水素重水素交換質量分析(HDX-MS)により、アダリムマブとその改変体の重水素交換数を比較したところ、改変体の種類によって重水素交換数の異なる領域があり、近傍の立体構造が変化していると考えられた。特にPeptide-1(FLFPPKPLDTL)の重水素交換数の変化は、Fc γ 受容体との結合変化と相関が高かった。また、エタネルセプトに関しては、Peptide-1とPeptide-5(YTQKSLSL)に重水素交換数の違いが認められ、FcとTNF受容体の融合によりFcの構造に変化が生じ、FcRn親和性が低下していることが示唆された。得られた知見は、FcRn親和性に関連する抗体エンジニアリングや、Fcの立体構造と機能の関連を理解するために重要であると考えられる。

Abbreviation	substitution (EU numbering)	substitution (adalimumab)	Example of substituted antibodies
IH	P257I N434H	P261I N438H	
LS	M428L N434S	M432L N438S	Ravulizumab (approved)
N434H	N434H	N438H	MTRX1011A
QA	T307Q N434A	T311Q N438A	
QL	T250Q M428L	T254Q M432L	
YTE	M252Y S254T T256E	M256Y S258T T260E	MEDI-8897, MEDI4893, GSK2800528
LOW	I253A H310A H435A	I257A H314A H439A	



HDX-MS analyses

