

# Target-independent Immune-cell Activation by Aggregates of T Cell-redirecting Bispecific Antibodies

*Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023 Sep;112(9):2419-2426.

doi: 10.1016/j.xphs.2023.06.016. Epub 2023 Jun 29.

Minoru Tada<sup>1</sup>, Michihiko Aoyama<sup>1</sup>, Akiko Ishii-Watabe<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

## 概要

T細胞誘導性二重特異性抗体 (bispecific antibodies; bsAbs) はがん細胞上の腫瘍関連抗原と T細胞上の CD3 抗原に対して同時に結合することで、がん細胞に対し、T細胞依存的な細胞傷害を誘導することで抗腫瘍活性を発揮する。T細胞誘導性 bsAbs の構成要素である抗 CD3 抗体は T細胞の活性化を惹起するアゴニスト抗体であることから、腫瘍関連抗原非存在下での CD3 を介した意図せぬ免疫応答は有害作用発現に繋がる懸念がある。本研究では、HER2 と CD3 を標的とする tandem scFv 型の bsAbs (HER2-CD3) を作製し、様々なストレスにより作製した HER2-CD3 凝集体による標的抗原非依存的な免疫細胞活性化について評価した。CD3 を発現するレポーター細胞を用いて CD3 活性化能を評価した結果、HER2 発現標的細胞非存在下において、凝集前の HER2-CD3 は CD3 発現細胞を活性化しないのに対し、HER2-CD3 凝集体は CD3 発現細胞を強力に活性化することが示された。さらに、ヒト末梢血単核球 (hPBMC) に HER2-CD3 凝集体を添加した際のサイトカイン・ケモカインの放出を評価した結果、HER2-CD3 凝集体の添加により、種々のサイトカイン・ケモカインの放出が誘導され、特に単球の活性化を示唆する IL-6、IL-8 や MCP-1 が放出されるなど、HER2-CD3 凝集体が CD3 陽性 T細胞のみならず、その他の免疫細胞を活性化し得ることが示唆された。以上の結果から、T細胞誘導性 bsAbs の凝集は意図せぬ免疫細胞活性化や炎症反応を引き起こすなど免疫関連有害作用発現につながるハザードになり得ることが示された。

