

Specific peptide conjugation to a therapeutic antibody leads to enhanced therapeutic potency and thermal stability by reduced Fc dynamics.

*Sci Rep.* 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-43431-0

Masato Kiyoshi <sup>1</sup>, Makoto Nakakido <sup>2</sup>, Abdur Rafique <sup>3</sup>, Minoru Tada <sup>1</sup>, Michihiko Aoyama <sup>1</sup>, Yosuke Terao <sup>4</sup>, Satoru Nagatoishi <sup>2,5</sup>, Hiroko Shibata <sup>1</sup>, Teruhiko Ide <sup>4</sup>, Kouhei Tsumoto <sup>2,5</sup>, Yuji Ito <sup>3</sup>, Akiko Ishii-Watabe <sup>1</sup>

1 国立医薬品食品衛生研究所

2 東京大学大学院 工学系研究科

3 鹿児島大学大学院 理学系研究科

4 東ソー株式会社

5 東京大学大学院 医科学研究所

## 概要

抗体-薬物複合体は、様々ながんに対して高い治療効果を発揮している。しかし、抗体分子に薬物を結合させると、疎水性の上昇による安定性の低下やエフェクター機能などの分子特性の変化が生じる場合がしばしばある。抗体の分子特性を維持したまま薬物を結合させる手法を開発するため、我々は Fc 領域に特異的に結合するペプチドを設計した。モデル抗体としてトラスツズマブ、ペイロードとしてキレーター (DOTA) を用いた。興味深いことに、ペプチド-DOTA を結合させたトラスツズマブは、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性の増強と高い熱安定性を示した。詳細な構造解析と熱力学的解析により、結合ペプチドが "くさび" のように Fc の動き (ダイナミクス) をブロックしていることが明らかになった。我々は、(1) 分子エントロピーの減少が ADCC 活性の増強につながることを、(2) Fc の変性を防ぐことで、高い熱安定性につながることを明らかにした。従って、我々の開発した手法は、抗体医薬品に薬物を結合させるだけでなく、抗体医薬品の ADCC 活性及び熱安定性を向上させるという点においても優れていると考えられる。

