

Linker and Conjugation Site Synergy in Antibody–Drug Conjugates: Impacts on Biological Activity.

Bioconjugate Chem. 2024. doi: 10.1080/19420862.2023.2222874.

<https://pubs.acs.org/cms/10.1021/bcches.2024.35.issue-10/asset/bcches.2024.35.issue-10.xlargecover-3.jpg>

Aoyama M¹, Tada M¹, Yokoo H², Ito T², Misawa T², Demizu Y², Ishii-Watabe A¹

国立医薬品食品衛生研究所 ¹ 生物薬品部, ² 有機化学部

概要

一般的な薬物修飾法を用いて作製された抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugates, ADC) は、薬物修飾部位や修飾数に関する高い不均一性を有し、品質管理に困難が伴う。このような ADC の不均一性を克服する方法の一つとして、修飾部位を限定可能な部位特異的薬物修飾法の開発が進められているものの、作製された部位特異的 ADC の修飾部位やリンカー構造の違いが ADC の品質、特に生物活性などに及ぼす影響に関する理解は不十分である。そこで、本研究では、部位特異的に不對システインを導入した THIOMAB を用いた部位特異的修飾法により、修飾部位（6 か所）とリンカー構造（5 種類; PEG リンカーを含む）の異なる 30 種類の部位特異的 ADC（薬物抗体比; 約 2）を作製し、生物活性を含む品質特性の比較解析を実施した。

作製した 30 種類の部位特異的 ADC に関して、ADC の抗原結合性、Fc 受容体結合性、熱安定性、リンカー安定性に加え、標的細胞及び非標的細胞に対する傷害性を比較解析した結果、修飾部位とリンカー構造の組み合わせによって、CH2 ドメインの熱安定性、Fc γ RIIIa と FcRn、リンカー安定性などの様々な品質特性が変化することが明らかとなった。特に興味深い結果として、軽鎖定常領域への部位特異的修飾や PEG 構造を有するリンカーの使用は、部位特異的 ADC の標的細胞傷害性を亢進させることが明らかとなった。また、部位特異的 ADC の非標的細胞傷害性は修飾部位とリンカー構造の組み合わせで変化し、特定の修飾部位においては、従来の不均一な ADC におけるリンカー構造が非標的細胞傷害性に及ぼす影響とは異なる影響が認められた。以上の結果から、部位特異的 ADC のリンカー構造は修飾部位ごとに最適化する必要があることが示唆された。

本研究成果に基づく考察として、薬物修飾部位に不均一性を有する ADC の品質確保において、薬物修飾部位を適切に評価・管理することの重要性も示唆される。

