

Antibody Mimetic Drug Conjugateによるがん治療法開発

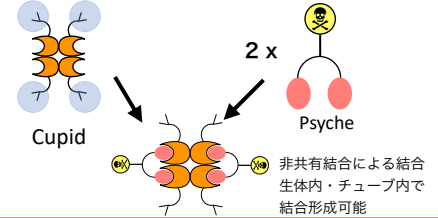
坂田 樹理¹、巽 俊文²、金井 求²、児玉 龍彦²、徳山 英利¹、山次 健三³、*杉山 暁² (1:東北大学、2:東京大学、3:千葉大学)

本研究開発の目的

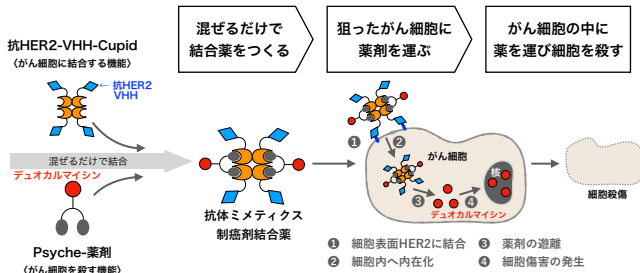
がん治療において、抗体薬品はADCCやCDCを作用機序とする第一世代から抗がん剤をリンカーを介し共有結合し目的の場所へ送達しがん細胞を治療する抗体薬物複合体 (Antibody Drug Conjugate; ADC) へと開発のシフトが起きている。しかし、CHO細胞による製造には時間とコストがかかる。共有結合によるペイロード結合数コントロールが難しい。一般的な、ADCの作用機序では、細胞内への抗体の内在化科や抗原の発現量にADCの効率が大きく依存するなどの解決すべき事項がある。本研究の Antibody Mimetic Drug Conjugate は、Cupid-Psyche System と VHHや antibody mimetic を使用し多数の抗原に対し多種のペイロードを選択し送達可能であり、短時間・低コストに製造でき、容易な品質管理できるプラットフォーム化を目標に開発を進めている。また、本システムは将来の個別化医療に向け、マルチターゲティング、マルチペイロードで、最適な組み合わせで治療を提供できることを目指している。

Cupid-Psyche system について

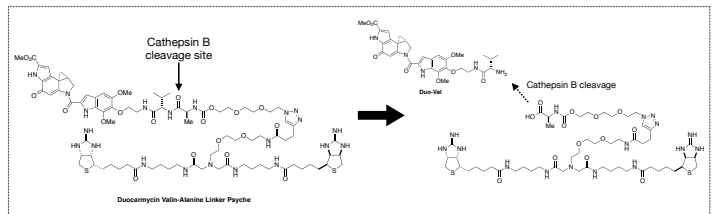
- Cupid-Psyche System はストレプトアビジン・ビオチンの結合性を利用した薬物送達プラットフォーム
- Cupid はアミノ酸変異により、低免疫原性・ビオチン非結合性の性質をもつ
- リガンドと融合タンパクとして発現し抗原のターゲティング可能
- Psycheはビスイミノビオチン構造を持つ低分子
- リンカーを介して薬物ペイロードを結合可能
- Cupid と Psyche は 非共有結合: $10^{-9} \sim 10^{-10}$ M 以上の親和性をもつ



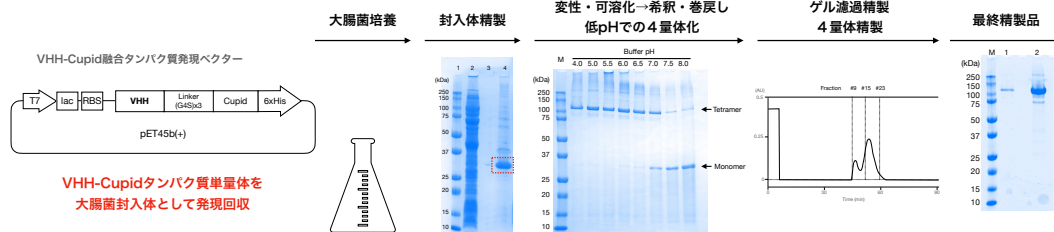
抗HER2 VHH-Cupid と Duocarmycin-Psyche による治療効果



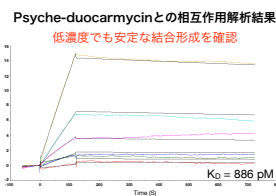
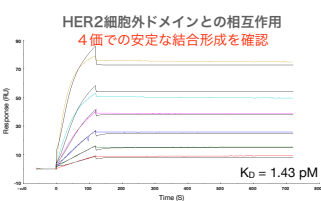
Duocarmycin-Psycheはがん細胞内の Cathepsin B で切断される



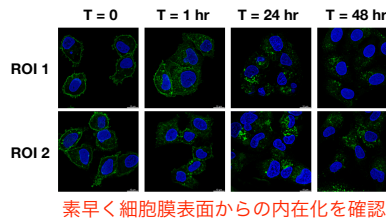
抗HER2 VHH-Cupid の製造方法 (大腸菌封入体からの巻き戻し)



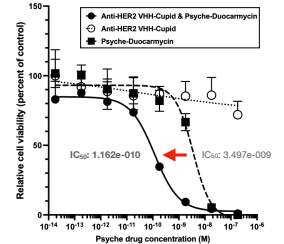
抗HER2 VHH-Cupid の性能評価 (in vitro)



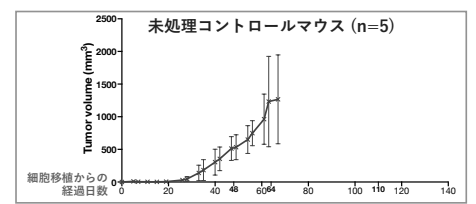
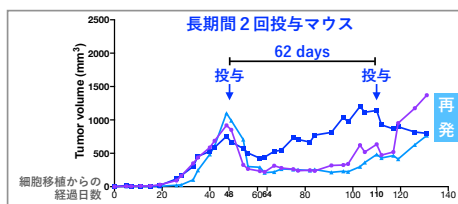
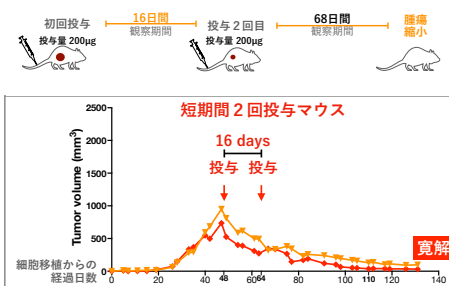
細胞内在化評価 (KLP-4細胞)



細胞傷害性評価 (KPL-4細胞)



抗HER2 VHH-Cupid の in vivo 評価



Conclusion

- 抗HER2 VHH-Cupidを大腸菌封入体から巻き戻し4量体タンパク質の製造に成功した。
- In vitro での性能評価の結果、VHH-CupidはHER2陽性細胞で早期の内在化が確認され、VHH-CupidとPsyche-duocarmycinのプレミックス複合体は細胞傷害性が確認された。
- VHH-CupidとPsyche-duocarmycinのプレミックス複合体を短期間2回投与したマウスは寛解になることが確認された。
- 長期間隔2回投与したマウスは再増大することが確認された。

Reference

Antibody-mimetic drug conjugate with efficient internalization activity using anti-HER2 VHH and duocarmycin. J. Sakata, et al. *Protein Expr Purif.* 2024 Feb;214:106375.

Antibody mimetic drug conjugate manufactured by high-yield Escherichia coli expression and non-covalent binding system K. Yamatsugu, et al. *Protein Expr Purif.* 2022 Vol. 192 Pages 106043

Pathological complete remission of relapsed tumor by photo-activating antibody-mimetic drug conjugate treatment Y. Kaneko, et al. *Cancer Sci* 2022 Vol. 113 Pages 4350

Cupid and Psyche system for the diagnosis and treatment of advanced cancer A. Sugiyama, et al. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2019 Vol. 95 Pages 602