27Q-am06

エフェクター機能を示さない Hinge 欠失 IgG Fc 融合技術の開発

○志賀 有貴[1], 村田 大輔[1], 大島 祐太[1], 多田 稔[2], 石井 明子[2], 竹内 崇[3], 加賀谷 伸治[4], 佐藤 淳[1]（[1]東京工科大, [2]国立医薬品食品衛生研, [3]鳥取大, [4]NRL ファーマ）

【目的】IgG Fc 融合とは、IgG の Fc 領域と目的タンパク質を融合させタンパク質の血中安定性を向上させる技術である。従来の IgG Fc 融合タンパク質は、Hinge 部での分解、Hinge 部を含む Fc 領域の免疫エフェクター細胞活性化など Hinge 部に起因する問題が危惧される。本研究では、これら問題点を克服するため、Hinge 欠失 IgG Fc (CH2-CH3) 融合技術の開発を目指した。モデルタンパク質としてヒトラクトフェリン (hLF) を選択し、Hinge 欠失 IgG Fc (CH2-CH3) 融合タンパク質（hLF-CH2-CH3）を作製し、その LF 活性、安定性、エフェクター機能を、遺伝子組換え型 hLF (rhLF)、従来型 Fc 融合タンパク質である hLF-hinge-CH2-CH3 と比較検討したので報告する。

【方法】CHO 細胞で融合タンパク質を安定発現する細胞株を樹立し、精製した融合タンパク質の LF 活性、CD スペクトルによる熱安定性、Fc ɤ receptor (FcɤR) を介した免疫エフェクター細胞活性化、血中安定性に関与する neonatal Fc receptor（FcRn）との結合評価を行った。さらにラットを用いて血中安定性を調べた。

【結果】両融合タンパク質は rhLF と同様の活性を示し、rhLF と比較し高い熱安定性を示した。両融合タンパク質は血中安定性に関与する FcRn との pH 依存的な結合を示し、rhLF と比較して高い血中安定性を示した。また、hLF-hinge-CH2-CH3 は FcɤRⅢa を介するエフェクター細胞活性化を示したのに対して、hLF-CH2-CH3 は示さなかった。

【結論】高い血中安定性を示した Hinge 欠失 Fc 融合タンパク質は、エフェクター細胞の活性化を示さないことから、従来法の問題点を解決する新たなタンパク質医薬品の安定化方法として有用であると期待される。