

## ポスト抗体医薬： Helix-loop-helix (HLH)を土台分子した新しい創薬モダリティー

(大阪府大院・理) ○藤井 郁雄

*Post-antibody drugs: Generation of a novel class of drug modalities based on molecular-targeting helix-loop-helix (HLH) peptides*

*(Department of Biological Science, Graduate School of Science, Osaka Prefecture University)*

○ Ikuo Fujii

Antibodies are indisputably the most successful reagents in molecular-targeting therapy. However, use of antibodies has been limited due to the biophysical properties and the cost to manufacture. To enable new applications where antibodies show some limitations, we have developed an alternative-binding molecule with non-immunoglobulin domain. The molecule is a helix-loop-helix (HLH) peptide, which is stable against enzyme degradations *in vivo* and is too small to show immunogenicity. Here, we introduce our HLH molecular-targeting peptides, termed “*microAntibodes*”, that show antibody-like functions, high affinity and high specificity for the targeted proteins.

*Keywords : Molecular-targeting Drug; Peptide; Directed Evolution; Drug Modality; Mid-size Molecule*

現在、タンパク質相互作用に対する分子標的ツールとして抗体が注目されており、また分子標的医薬品としても汎用されるようになってきている。しかし、抗体（抗体医薬）には、以下のような問題点が指摘されている。①細胞内の疾患関連タンパク質をターゲットとすることができない。②ヒト化等が必要である。③生産に膨大なコストを必要とする。その結果として薬剤治療費が高騰し社会問題になっている。これらの問題点は全て、抗体の基本構造に起因するものである。そこで、イムノグロブリン構造を利用せず、目的の標的タンパク質に対して特異的に結合する抗体様物質の開発研究が始まっている。演者らは、抗体様物質として、ヘリックス・ループ・ヘリックス (HLH) 構造をもつペプチドの開発を行っている。この分子標的 HLH ペプチドは、天然アミノ酸からなる比較的小さなペプチド（分子量：4,000）であるにもかかわらず s 抗体と同等の結合活性（*K<sub>d</sub>*: 数 nM 以下）と安定性（血清中半減期：14 日以上）を持ち、免疫システムに対して寛容であり抗原性を示さない。これらのことから、上記の抗体（抗体医薬）の問題点を一挙に解決し、抗体に代わる新しい分子標的物質として期待される。そこで、この分子標的 HLH ペプチドとそれに関わる基盤技術を開発し、新しい創薬モダリティーの確立を目指している。本講演では、作用メカニズムの異なる 3 つの分子標的 HLH ペプチド（1. 分子標的ペプチド, 2. 分子標的ペプチド-CPP 複合体, 3. 分子標的 HLH ペプチド-薬物複合体 PDC）について紹介し、分子標的 HLH ペプチドの設計およびその生物機能について議論する。