

立体構造情報に基づいた抗原テンプレート反応の開発

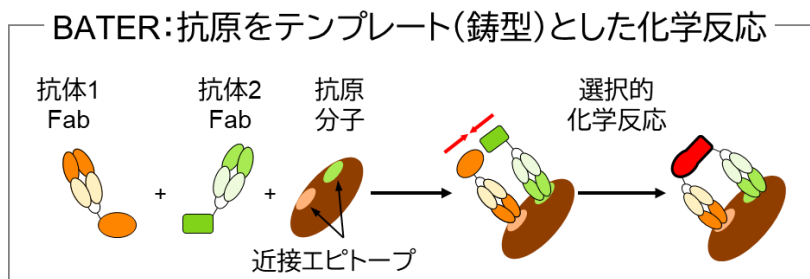
(京大院薬¹・医薬健栄研²) ○秋葉宏樹^{1,2}・西山健太郎¹・永田諭志²・津本浩平²・鎌田春彦^{1,2}・大野浩章^{1,2}

Development of antigen-templated biepitopic chemical reactions (BATER) based on structural information (¹*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University*, ²*National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition*) ○Hiroki Akiba,^{1,2} Kentaro Nishiyama,¹ Satoshi Nagata,² Kouhei Tsumoto,² Haruhiko Kamada,^{1,2} Hiroaki Ohno^{1,2}

A chemical reaction that proceeds in the presence of a specific template by utilizing the structural complementarity of biomolecules is called a template reaction. We have developed a template reaction called biepitopic antigen-templated chemical reaction (BATER) based on the interaction of two different antibodies binding to different epitopes of an antigen molecule. Using fluorogenic click reaction, we demonstrated that BATER was observed in dependence on the epitopes of a model antigen, TNFR2, recognized by the pair of antibody fragments (Fab). We also demonstrated that the linker length affected the reaction rates. Observation of the reactions in other antigen-antibody pairs suggested that the limitation of BATER was dominated by the potential frequency of collisions of reacting moieties, which can be designed by the information of tertiary structure of the antigen-antibody complexes.

Keywords : Antibody; biorthogonal reactions; template reaction; epitopes; protein-protein interaction

生体高分子などの構造相補性を利用することで、特定の鋳型（テンプレート）存在下で特異的に進行する化学反応をテンプレート反応と呼ぶ。我々は、抗原分子の異なる2つのエピトープに結合する抗体の抗原との相互作用をテンプレート反応の鋳型に利用したテンプレート反応（biepitopic antigen-templated chemical reaction: BATER）を開発した。TNFR2をモデルに、異なるエピトープに結合する抗体に由来する抗原結合フラグメント（Fab）を得て、これに対して発蛍光性のクリック反応を観察するための官能基をFabのC末端選択的に導入した。蛍光観察によって、抗原TNFR2分子存在下において選択的に、抗体が認識するエピトープペアとリンカー長に依存したクリック反応が観察された¹⁾。さらに我々は他の抗原・抗体組み合わせを利用することで、FabのC末端に互いに修飾された反応性官能基の分子衝突が可能な距離に2つのFabが結合する設計とすればBATERが観察されることを示した。



1) Nishiyama *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202306431.