

論文審査の要旨

報告番号	理工研 第 464 号	氏名	岸本 聡
審査委員	主査	伊東 祐二	
	副査	新留 康郎	濱田 季之

学位論文題目 抗体部位特異的修飾技術による多様な抗体医薬開発
(Development of various antibody therapeutics by using site-specific antibody modification technology)

審査要旨

本論文では、高機能型の抗体医薬品を開発することを目標に、新規の抗体部位特異的修飾法であるCCAP (Chemical conjugation by affinity peptide) 法を確立した。確立したCCAP法を用いて得られたコンジュゲート抗体の特性解析や機能解析を行い、従来の修飾方法との違いを比較することで、本手法の抗体修飾法としての有用性を明らかにした。実際の応用例として抗体薬物複合体ならびに、VHH抗体を修飾した二重特異性抗体を作製し、医薬品としての可能性を評価した。本論文は、5章からなり、以下各章の内容についてまとめた。

第1章は、研究背景として抗体医薬品の機能や抗体への分子修飾技術、医薬品として実際に応用されている分子修飾抗体の概要と、ファージディスプレイ技術を用いた抗体探索手法、ラクダ科動物であるアルパカ重鎖抗体由来のVHH抗体の概要を記載した。

第2章は、IgG抗体のFc領域に結合するペプチド (IgG結合ペプチド) の結晶構造解析に基づいてデザインされた抗体部位特異的修飾技術 (CCAP法) の開発と、その反応条件、修飾位置の検討を行った。その結果、CCAP法による抗体修飾は、極めて定量的に高効率で進行し、また、短時間にて、IgG抗体のFc上の特定のアミノ酸部位に起こることが示された。

第3章は、CCAP法にて調製した抗体コンジュゲートの特性を明らかにするため、CCAP法によってペプチド修飾した抗体の抗原結合能ならびにFc受容体との結合能の解析を行った。その結果、CCAP法による分子修飾は抗原結合能に影響しないこと、また、抗体のFc受容体であるFcγRとの結合を阻害しないことが明らかとなった。

第4章では、CCAP法の応用として、抗体に抗がん剤を修飾した抗体薬物複合体、ならびに好中球表面のIgA受容体であるFcαR特異的VHH抗体を修飾した二重特異性抗体の作製と、それらの機能評価を行った。CCAP法による抗体薬物複合体は、従来法で作製された抗体薬物複合体と同等にガン細胞に対する強力な殺傷効果を有し、また、FcαR特異的なVHH抗体を付加した抗体コンジュゲートは、その抗原結合能、FcαR結合能をほぼ完全に維持していた。以上のことは、CCAP法は、高機能性抗体医薬品を創出する上で極めて優れた方法であることを示している。

第5章は、CCAP法による抗体部位特異的修飾の有用性や、今後の展望についてまとめ、本論文を総括した。

以上、本論文は、抗体の効率的な部位特異的修飾に関する技術を開発し、その応用として、抗体薬物複合体や二重特異性抗体の作製に成功し、それらの医薬品としての有用な特性を明らかにした。これらの成果は、新たな高機能型の抗体医薬品の創製に大きく貢献すると考えられる。

よって、審査委員会は博士 (理学) の学位論文として合格と判定する。