

最終試験結果の要旨

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

最終試験は、以下の要領で博士論文の発表会を行い、研究発表内容の質、発表状況、質疑応答の内容を総合的に審査した。博士論文の発表会は、平成31年1月30日の14時00分より鹿児島大学理学部2号館214号室にて開催され、30分の博士論文内容の発表後、約30分間の諮問を含む質疑応答が行われた。具体的な質疑応答の内容の一部を以下に示す。

1) CCAP法にて抗体を修飾すると抗原結合能が強くなるのはどのような理由か？

回答：CCAP法によるペプチドの修飾は、抗体のFc部位であり、この修飾によってFab領域が関与する抗原結合能が上昇するメカニズムを議論することは難しいように思える。しかし、抗体の抗原に対する結合速度定数並びに解離速度定数を比較すると、CCAP法によるペプチド修飾体では、明らかに解離速度が遅くなっている。このことは、少なくとも抗体と抗原の複合体が安定化されることを示しており、このことが修飾体の抗原結合能の上昇をもたらしていると考えられる。

2) 非共有結合による抗体薬物複合体に比べ、今回のCCAP法での抗体薬物複合体の優位性があるのか？

回答：*In vitro*でのガン細胞増殖抑制試験では、共有結合と非共有結合による抗体薬物複合体の有効性は、それほど大きな差が出ないかもしれない。しかし、担癌マウスモデル等を使った*in vivo*での実験の場合、大きな有効性の差が出ると考えられる。つまり、*in vivo*の場合、抗体薬物複合体投与後、体内で薬物が拡散・希釈されると、非共有結合体では、抗体と薬物が解離し、ほぼ再結合はできない。このため、非共有結合による抗体薬物複合体の有効性は著しく低下する。一方で、共有結合による抗体薬物複合体の場合、そのような解離は起こらないため、薬剤としての有効性は体内でも保持されると考えている。

3) CCAP法では、抗体に10数残基のペプチドが付加されることになるが、この抗原性は心配ないのか？

回答：確かに、抗体に付加されたペプチドの抗原性については、今後の検討が必要である。付加しているペプチドは比較的小さなものであり、それ自身抗原性は低いと考えているが、大きな抗体分子と連結した場合に抗原性が出てくることはありうるであろう。しかし、一方で、少量投与や単回投与の場合、抗原性はそれほど大きな問題となることはないと考えている。

4) 現在使用しているペプチドを使って、別のアミノ酸に修飾する方法は考えられないのか？

回答：現在使用しているペプチドは、抗体のFc部分のLys248をターゲットにしているが、他の化学修飾の反応系、例えば、光ラジカル反応等を利用して、別のアミノ酸を修飾することは可能であり、そのような報告もされている。

5) 別の部位のLysを標的とする場合、新たなペプチドを使って、新たな修飾技術を作ることは可能か？

回答：新たな抗体結合ペプチドを使って、新たな修飾技術を構築することは可能であるが、難しいのは、そのような抗体修飾に利用できる新規の抗体結合ペプチドをデザインすることである。もしこのよう新たな抗体結合ペプチドが単離できれば、X線結晶解析などによる立体構造を使いながら、本研究で行った方法論により新たな抗体修飾技術が確立できるかもしれない。

上記のように審査員から質問に対し、審査対象者は、適宜、適切な対応と回答・討論を行ったことから審査委員会は、申請者が博士課程の修了者としての学力ならびに見識を有するものと認め、博士（理学）の学位を与えるに足る資格を有するものと判定した。