

論文審査の要旨

報告番号	理工研 第471号	氏名	山田 慧
審査委員	主査	伊東 祐二	
	副査	橋本 雅仁	濱田 季之
<p>学位論文題目 Affinity peptide mediated site-specific functionalization of native antibodies (親和性ペプチドを利用した抗体の位置選択的な官能基化法)</p> <p>審査要旨</p> <p>提出された学位論文及び論文目録等を基に学位論文審査を実施した。本論文は、高機能型の抗体医薬品を開発することを目標に、親和性ペプチドを利用した抗体部位特異的修飾方法であるCCAP (Chemical Conjugation by Affinity Peptide) 法を改良し、親和性ペプチドが抗体上に残存しない手法であるAJICAP™ 法の開発を行ったものである。以下の全文5章より構成されている。</p> <p>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、抗体薬物複合体 (ADC: antibody drug conjugate) の世界での開発状況について記載した。</p> <p>第2章は、CCAP法の問題点を克服するための手法を立案し、そのコンセプトに基づいて、ヒトIgG1抗体であるtrastuzumabをモデル抗体として利用しながら、ジスルフィド結合を有するリンカーを用いることで、修飾に使用したペプチドを抗体上に残さずに、薬剤を連結するためのチオール基を選択的に導入することことに成功した。</p> <p>第3章は、第2章で開発した手法の汎用性を確認するため、IgG1, IgG2並びにIgG4のヒト抗体について検討を行った。その結果、trastuzumabと同様に反応が進行することを示し、ペプチドマッピングにより修飾位置選択性を確認した。</p> <p>第4章では、本研究で開発した手法によりADCを作製し、調製したADCの表面プラズモン共鳴解析による抗原結合性評価を行い、修飾による抗原結合能の低下が起こっていないことを確認した。さらに、担癌マウスを使った<i>in vivo</i>による抗ガン活性試験を行い、AJICAPにより調製したADCが、既存のADCより優位に機能することを示した。</p> <p>第5章は、本論文の総括であり、今回開発した修飾方法についてのまとめ、医薬や工業分野への応用における新しい抗体修飾法としての可能性について議論した。</p> <p>以上、本論文では、抗体薬物複合体の作製手法としてのAJICAP™ 法を開発した。この技術は、CCAP法において問題視されている抗体上に残存し抗原性を示す可能性のあるペプチドを除去し、その上で、抗癌剤を付加することのできる画期的な技術であり、今後の新たなADCの開発における大きな貢献が期待できる。</p> <p>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。</p>			