

最終試験結果の要旨

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

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、令和元年8月7日の14時00分より鹿児島大学理学部2号館213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) ランダム修飾によって調製した抗体薬物複合体では、副作用が起こりやすいのはなぜか。

回答：ランダム修飾の場合、抗体表面のLys残基に非選択的に薬剤を結合させるが、立体構造上の位置によっては、加水分解により薬剤が遊離されやすいLys残基が存在し、これが、副作用を示すと考えられる。リ遊離しにくいLys残基を選べればよいが、ランダム修飾の場合、このような選択は不可能である。

2) AJICAP法にて作製した2つのチオール基を有する修飾抗体は、SS結合を形成することはないのか。

回答：修飾により1つの抗体分子上に導入された2つのチオール基は、立体構造上、離れた位置にあるため、分子内でSS結合が形成されることはない。しかし、長時間のインキュベートでは、分子間のSS結合が一部形成され、これが、抗体の二量体、三量体の形成を引き起こしているようである。ただし、その形成は全体の数%以下であるため大きな問題にはならない。

3) ADCにおける抗体薬物比は、2がベストなのか。

回答：抗体薬物比 (Drug antibody ratio: DAR) は、その抗ガン活性において2がベストというわけではない。AJICAPの手法においても、分岐型の抗癌剤を導入すれば、2以上のADCの作製は可能である。しかし、一般的に抗癌剤は疎水性が高く、多数の抗癌剤を抗体表面に導入すると、抗体の安定性などの物性が悪くなってしまう可能性もある。今回、AJICAPで作製したADCは、DARが2であったにも関わらず、既存のADC、T-DM1 (DAR=3.5) に比べ、低用量で、より高い抗がん活性を示した。このことは、導入する抗ガン剤の数が少なくても、修飾技術によって、ADCの活性を強化することができる良い例であると考えている。

4) マレイミド基による薬剤修飾物では、レトロマイケル反応による薬剤の脱離はよく起こるのか。

回答：論文としては、レトロマイケル反応による薬剤の脱離が起こるので、マレイミド基による薬剤修飾はよくないと報告はあるが、これも抗体表面上の位置によって、レトロマイケル反応が起きやすい場所とそうでない場所があるようだ。最近の臨床開発に上がっているADCも、マレイミド基を使った修飾により調製されているものもあるので、大きな問題になるほど、レトロマイケル反応は起こらないと考えている。

5) 抗体の部位特異的修飾にはAJICAPの様にペプチドを使った修飾方法がある一方で、抗体の糖鎖を標的にした修飾法が報告されているが、どのような違いがあるのか。

回答：糖鎖を使った薬剤の導入修飾の場合、糖鎖の改変・修飾を行う必要があるが、抗体の糖鎖は、受容体との結合や抗体自身の安定性に寄与しており、これを改変すること自身、上記の物性を変えてしまうリスクがある。更に、糖鎖の改変修飾には、酵素を使うが、この酵素利用には手間とコストがかかる。その意味では、AJICAPの方は、すべて化学試薬によって修飾が完了する点で有利であると思う。

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。