

## 第3回蛋白質工学研究会ワークショップ『小分子抗体関連技術』

日 時：大会前日 6月19日（月）15：00～18：30

会 場：E会場（仙台国際センター展示棟 会議室4）

日本蛋白質科学会・蛋白質工学研究会主催のワークショップを、大会前日に開催いたします。是非、ご参加下さい。

主 催：日本蛋白質科学会・蛋白質工学研究会

世話役：白井 宏樹（アステラス製薬）、津本 浩平（東京大学）

参加費：無料（事前参加登録はありません。参加される場合は当日会場にお越しください）

日本蛋白質科学会では産官学の研究交流・情報交換を積極的に推進する活動を行うため、2013年に蛋白質工学研究会を設置しました。その活動の一環として、特に産業界から要請の強い話題について最先端の話題を数名の演者に御講演頂くワークショップを開催しています。今回のワークショップは、産学双方で様々な用途での利用が進んでいる小分子抗体に焦点をあて、6名の専門家に講演頂きます。バイオ医薬品開発に関心をお持ちの産業界の方はもとより、アカデミア研究者のご参加も歓迎します。ふるってご参加ください。

### 講演者と内容

#### 『低分子抗体精製用アフィニティクロマトグラフィー担体の開発』

吉田 慎一先生

株式会社カネカ・バイオテクノロジー開発研究所

Fab や scFv のような小分子抗体を主剤とした次世代型抗体医薬の開発が進んでいる。これらの小分子抗体に特異的に結合する Protein G (SpG) や Protein L (PpL) をリガンドとするアフィニティクロマトグラフィー担体を精製プロセスに利用する開発が試みられている。しかし野生型の SpG および PpL は特定の構造や分子種にのみ強く結合するため、様々な次世代型抗体医薬候補に共通して適用可能な担体として、SpG/PpL 担体を精製プロセスに組み入れることは困難であった。そこで、これらのリガンドを蛋白質工学的に改変することで、高い汎用性を有し、かつ、高い性能を示す新規 SpG/PpL 担体の研究開発を進めてきた。本講演では、その研究内容および開発した SpG/PpL 担体の特徴について紹介したい。

#### 『高品質な一本鎖抗体の創製に向けた物理化学的手法による評価』

森岡 弘志先生

熊本大学大学院・生命科学研究部・薬学系

一本鎖抗体 (scFv) は、抗体の重鎖と軽鎖の可変領域をペプチドリンカーで連結させた小型抗体分子である。scFv に他のタンパク質を結合させることで高機能化が期待できることから、様々な活用法が考案されており、親和性、特異性、安定性、分子構造動態の均一性の高い scFv を作製する技術は重要と思われる。しかしながら、そのような高品質な scFv を効率的に獲得する方法は確立されていない。我々は、高品質な scFv を得るために、scFv を様々な物理化学的手法により詳細に評価することで、scFv に関する抗体工学的知見の蓄積を進めている。

本発表では、(1) SPR、ITC、DSC、DSF、X線小角散乱、高速 AFM 等の物理化学的測定法による scFv の機能評価、ならびに、(2) 高品質な scFv 分子を用いた新規機能性 scFv 融合タンパク質について紹介し、これらの研究の意義と重要性を議論したい。

#### 『ラクダ科動物由来 VHH 抗体の基盤的な研究開発』

赤澤 陽子先生

産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門・次世代メディカルデバイス研究グループ

ラクダ科動物由来の VHH 抗体はシングルドメイン構造を有し、安価に製造可能、安定性が高く、加えて工学的操作が容易であることから次世代抗体の一つとして注目されている。発表者らはラクダ科動物のアルバカを用いた VHH 抗体を取得するためのプラットフォーム体制を構築し、さらに蛋白質工学的操作による安定性の向上と医薬品素材としての基盤研究を遂行している。VHH 抗体は耐熱性に優れることが知られているが、VHH 抗体の熱負荷による失活機構を解析し、その知見をもとに耐熱性の改良を検討した。一方で、抗原免疫による VHH 抗体の成熟過程の知見を得るために、次世代シーケンサーを利用した解析を実施している。本発表では、VHH 抗体の蛋白質工学的な取扱い易さと安定性改良について、そして、抗原免疫による VHH 抗体の成熟と抗体親和性への影響について議論したい。

### 『次世代シーケンサーを用いたファージライブラリーからの低分子抗体のデザイン』

伊東 祐二先生

鹿児島大学・理工学研究科

近年、ゲノム解析等で使われてきた次世代シーケンサー（NGS）による網羅的配列解析の手法を、ファージディスプレイ技術等によって構築したバイオ分子ライブラリーからの機能分子の特定に利用する手法が広まっている。本発表では、抗原免疫したアルパカ由来の VHH 抗体ライブラリーから、NGS による網羅的配列解析手法を用いて機能性抗体をデザインした研究を中心に紹介する。抗原免疫したアルパカ末梢血リンパ球由来の VHH ファージライブラリーから、抗原に対するバイオパンニングにより回収されたファージ中の VHH 遺伝子を Miseq (illumina) にて解析し、得られた配列情報を基に、SOPRA と呼ぶプログラムにより、増幅倍率を指標として候補配列の特定を行った。このような手法により、VHH 抗体に加え、単鎖 Fv 抗体、ペプチドの機能分子を特定した結果について報告するとともに、この手法の利点と課題について議論したい。

### 『新しい低分子抗体フォーマット Fv-clasp とその結晶化シャペロンとしての応用』

高木 淳一先生

大阪大学・蛋白質研究所

抗体の用途は研究ツールから生物医薬としての利用まで極めて幅広い。構造生物学分野では、難結晶性タンパク質の結晶化を促進するための「結晶化シャペロン」としての利用が注目されている。その際に用いられる主要なフォーマットは抗体の Fab 断片あるいは単鎖抗体 (scFv) であるが、より安定で結晶化能が高く、しかも生産コストが低いような低分子抗体フォーマットのデザインが望まれている。

我々は最近、抗体の Fv 領域の底部を逆平行コイルドコイルでキャップした「Fv-clasp」という新規のフラグメント抗体フォーマットを開発した。Fv-clasp はどんな抗体 (種、サブクラス) にも適用可能で、しかも大腸菌発現系を用いて容易に組換え生産でき、さらにはオリジナルの抗体と同等の活性を持ちながら scFv よりも高い熱安定性を有する。本講演では Fv-clasp の持つ極めて高い結晶化能とそれを活かした結晶化シャペロンとしての利用の実例を紹介する。

### 『構造ゆらぎ制御による小型抗体代替分子の創出』

門之園 哲哉先生

東京工業大学・生命理工学院

抗体医薬は治療効果の高い分子標的薬として注目されているが、高い製剤コストが治療費を高額にする一因となっているため、製造コストの安い小型抗体代替分子の開発が試みられている。我々は、抗体の相補性決定領域 (CDR) のエピトープ認識配列を足場分子に組み込んで「構造ゆらぎ」を制御することで、結合力が強い抗体代替分子を創出できることを明らかにしてきた。本演題では、生体親和性が高く化学合成可能なサイズの小型抗体代替分子の創出戦略について、実例を交えて紹介したい。

#### ●問い合わせ先

第 17 回日本蛋白質科学会年会 事務局

TEL : 06 - 6350 - 7163 FAX : 06 - 6350 - 7164

E-mail : pssj2017@aeplan.co.jp

## 事務局連絡先

〒532-0003 大阪市淀川区宮原 2-14-14 新大阪グランドビル 6 F

TEL : 06-6350-7163 FAX : 06-6350-7164 E-mail : pssj2017@aeplan.co.jp

年会ホームページ : <http://www.aeplan.co.jp/pssj2017/>

会期前日～会期中 (6月19日(月)～22日(木))

年会本部 : 仙台国際センター会議棟 2 階 小会議室 5 TEL : 050-3482-9415 (事務局担当者 携帯)