

研究題目 抗体工学と保存液開発に基づく次世代型抗体の安定製剤化

研究組織

研究代表者：沖田 大和（徳島大学大学院創成科学研究科 博士後期課程学生）

共同研究者：齋尾 智英 教授（徳島大学先端酵素学研究所）

研究分担者：鬼塚 正義 准教授（徳島大学大学院社会産業理工学研究部）

【1】研究の概要

[1-1] 本研究の目的・概要

二重特異性抗体の生産性や保存安定性の低さを *in silico* 解析及び機械学習手法を導入し、これら課題を改善する抗体構造の解明や保存液組成を探索することを目的とした。

[1-2] 研究の方法・経過

研究モデルである二重特異性抗体のアミノ酸配列から AlphaFold2 を用いて 3 次構造予測データを取得後、そのデータから溶媒と接触するタンパク質表面の疎水性アミノ酸残基の予測と点変異体の物性を Aggrescan 3D 2.0 や Molecular operating environment (MOE) などを用いて解析した。*In silico* 上で凝集性が低下すると推定されたアミノ酸点変異体を Chinese hamster ovary 細胞一過性発現系を用いて作製し、単量体に精製した抗体の保存安定性を先端酵素学研究所の SEC-MALS システムを用いて評価した。

【2】研究成果

[2-1] 本共同研究で明らかになった研究成果

アミノ酸残基点変異前後の抗体を 6 か月間冷保存した後、SEC-MALS を用いて凝集体比率の変化を観察したところ、両者にほとんど差は認められなかった。本結果から、アミノ酸点変異体候補の最適化と短期間で物性評価する試験法の確立が必要であると考えられ、現在鋭意検討中である。

[2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本共同研究を継続する過程で、*in silico* 上

で物性改善すると推定された抗体が実際に実験にて実証できれば抗体医薬品開発の課題であるコストの削減、薬効と製剤化に求められる品質の両立に貢献できると考える。今後も手法を洗練させていく中でその可能性を見出したい。

【3】主な発表論文等

[3-1] 論文発表
なし

[3-2] 学会発表
計算化学技術を活用した二重特異性抗体の凝集性の改善（2024 年 12 月 9 日第 3 回日本抗体学会学術大会）

[3-3] 成果資料等
なし

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

研究モデルとした抗体の生産量が不十分であり、抗体の物性評価に時間を要することが本研究により明らかとなった。現在は研究室にて生産量が高い抗体をモデルに変更することに加え、アミノ酸点変異数を増やすなどの改善を行い、抗体を作製中である。また、保存安定性評価には時間を要するため、より短期間で保存安定性を推定できる実験系を構築中である。

2024 年度は保存液による抗体の保存安定性の検証はできなかったが、2025 年度は製剤処方の最適化技術の確立に向けて取り組みたい。