モダリティ探索ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
竹本佳司（京都大学大学院薬学研究科・教授）

FTP

蛋白質科学視点からのジスルフィド再架橋型コンジュゲート化学の最適化基盤構築

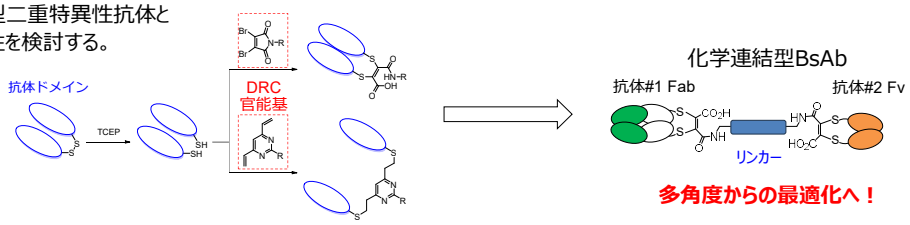
若手枠代表者（所属・職名）
秋葉　宏樹（京都大学大学院薬学研究科・講師）

補助事業分担者（所属・職名）
有森　貴夫（大阪大学蛋白質研究所・准教授）

Fast Track Project　背景・目的

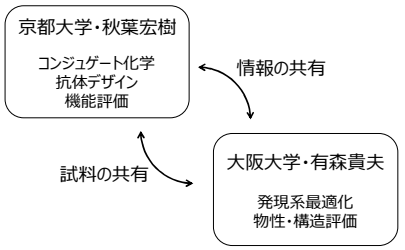
➢ **背景と目的**

蛋白質へのコンジュゲート化学は特に抗体薬物複合体（ADC）等の創薬モダリティ創製に不可欠な技術である。既存ADCの大半が単一Cys残基やLys残基修飾によって製造されるのに対し、部位特異性の高さや安定性の観点から近年研究開発が進むのが、ペプチド鎖間の2つの近接Cysに反応するジスルフィド再架橋型のコンジュゲート化学（DRC）の利用である。本研究ではDRC修飾官能基によって異なる性質が蛋白質の高次構造に与える影響の評価、特に結合能や熱安定性等の物理化学的特性や構造生物学的性質の理解を得ることで、最適なデザインを明らかにする。これを通じて、化学連結型二重特異性抗体（BsAb）等を最適化し、次世代型二重特異性抗体としての可能性を検討する。



多角度からの最適化へ！

Fast Track Project 連携体制



Fast Track Projectの成果

〈ワークフロー〉

物性評価用ユニットの合成
✓ 異なる2つのDRCユニット

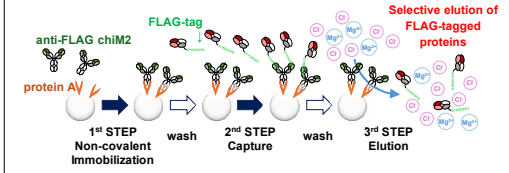
S-S導入抗体フラグメントの取得
✓ Fab: 取得完了
✓ Fv: パイロットスケール取得（2者協力）

BsAb用ユニットの合成
✓ リンカーの異なる2つのユニット

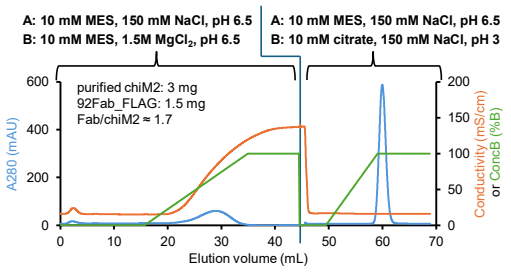
→ コンジュゲート → 物性・構造解析
✓ 条件検討中

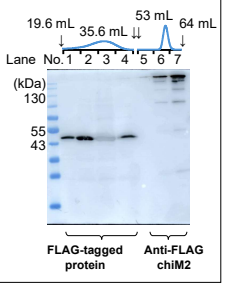
→ コンジュゲート → BsAb機能評価
✓ 条件検討中
✓ **利用可能な新規精製法創出**

Protein A樹脂とMgCl$_2$溶出による、スケールアップ容易な新規FLAG精製法



- ✓ **高価なFLAGペプチド不要**
- ✓ **穏和な溶出条件**
- ✓ **Anti-FLAGの再利用、樹脂再生可能**





今後の課題

✓物性・構造評価に十分な純度のコンジュゲート体取得、その評価
✓BsAbとしての機能評価