論文審査の結果の要旨

氏名　　湯村　恭平

本論文は 6 章からなり、第 1 章は序論、第 2 章は低免疫原性コアストレプトアビジン変異体の熱力学的解析、第 3 章は低免疫原性コアストレプトアビジン変異体を用いた融合抗体の構築及び解析、第 4 章は共有結合形成システムを用いた二重特異性抗体分子構築手法の提案及び構築された分子の熱力学的解析、第 5 章は前章までに構築された新規融合抗体の細胞上での活性解析、第 6 章は結論について述べられている。論文全体として、抗体工学における非常に重要な応用法の一つであるドラッグデリバリーシステムの中で、特に注目されているプレターゲティング法という画期的な手法の実用化を目指した新規融合抗体の構築と解析を行ったものである。本論文によって低免疫原性化コアストレプトアビジン変異体融合抗体と、共有結合による新規二重特異性抗体という大きく分けて 2 つのプレターゲティング法を目指した新規融合抗体分子フォーマットが提案されたといえる。

第2章において低免疫原性化コアストレプトアビジン変異体の熱力学的解析を行った。現在までに数多くの応用法が提案され、医療用蛋白質としても期待されているコアストレプトアビジンはその免疫原性が大きな問題点となっており、免疫原性を克服した低免疫原性変異体への期待は非常に大きいものであった。ついに構築された画期的な低免疫原性変異体について詳細な熱力学的解析を行い、低免疫原性変異体が野生型と遜色ない物性を有していることを実証し、変異体が持つ有用性を示した本論文の功績は非常に大きなものであるといえる。そして変異体の構築手法であるコンピュータシミュレーションによって導入された変異が、熱力学的な視点から、コアストレプトアビジンという蛋白質にどのような影響を与えたかを考察するに至っており、蛋白質工学という分野においても非常に意義深いものであるといえる。

第 3 章では、前章で有用性を実証した低免疫原性化コアストレプトアビジン変異体の応用法として、融合抗体という極めて重要な応用法を提示した。そして、熱力学的解析によって構築された分子が予測された機能を持つことを示した。更に、四量体を形成するコアストレプトアビジンと融合させることにより多価となった抗体が示す複雑な熱力学的データを詳細に解析している。融合抗体となることによって avidity 効果という顕著な効果が生じることを明確に示し、コアストレプトアビジン融合抗体、ひいては多価となる融合抗体の有用性を示した本論文の結果は今後の融合抗体構築において重要な知見となるだろう。

第 4 章では、共有結合形成システムを用いた新規の二重特異性抗体形成手法を提案した。この手法は既存のものと比べて非常に応用性が高く、抗体に縛られない多種多様な複合体形成を可能にすることが期待される。実際に抗体部位以外のドメインを導入した新規の二重特異性抗体分子フォーマットを提案しており、このシステムの柔軟性が伺える。近年盛んに研究されている二重特異性抗体という分野において意義深い結果であると評価できるとともに、抗体に限らず、今後の様々な分子開発にもつながる重要な結果

となることが期待される。また、抗体工学の視点において、一つの抗原に対する二重特異性抗体という現在までに知見が多くはなかった分子種について詳細な熱力学的解析を行っており、本論文が示す結果は今後の抗体開発にあたって非常に重要な知見の一つとなるだろう。

そして第 5 章では今までに構築したコアストレプトアビジン融合抗体や二重特異性抗体が細胞上に発現した抗原にも作用するということを示した。*In vitro* の結果が細胞にも反映されていることを示しており、非常に有意義な結果といえるだろう。

なお、本論文第 2 章は宇井　美穂子、土居　洋文、浜窪　隆雄、児玉　龍彦、津本　浩平、杉山　暁との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1644 字