

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03363

研究課題名(和文) 物理化学ストレスが誘発する治療用抗体の凝集化メカニズムの解明と凝集予測理論の構築

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of physicochemical stress-induced aggregation of therapeutic antibodies and development of a theory to predict aggregation

研究代表者

本田 真也 (Honda, Shinya)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・副研究部門長

研究者番号：50344122

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,350,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、物理化学ストレスが誘発する治療用抗体の凝集化メカニズムの解明と凝集予測理論の構築を目的とした。その結果、酸ストレスが誘発する劣化抗体の局所的構造変化部位の特定に成功し、C末端のわずかなコンホメーション変化に伴う疎水性コアの露出が構造劣化抗体の共通のサインであることを明らかにした。また、劣化抗体のドメインの空間的変位を定量し、pH 2ではCH3ドメインのホモ二量体は解離して天然様の四次構造が崩れた状態となることを明らかにした。さらに、劣化抗体が形成するマイクロメータ・スケールの凝集体の無乾燥無染色計測を行い、ナノメータ・スケール凝集体と同次元のフラクタル性が存在することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で蓄積された治療用抗体の凝集化メカニズムに関する知見は、凝集化予測技術や防止技術の基盤となる。バイオ医薬品の製造管理におけるknowledge-basedからscience-basedへの展開を加速し、治療用抗体の有効性と安全性に関するリスク管理の高度化に寄与することが期待される。また、得られた知見以外にも、本研究で採用した多角的アプローチは、動的な生体高分子の構造状態解析、液中試料の無乾燥・無染色高解像度計測、マルチスケールコロイド科学現象の解明など、関連分野への学術的波及が期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to elucidate the mechanism of physicochemical stress-induced aggregation of therapeutic antibodies and to develop a theory to predict aggregation. As a result, we succeeded in identifying the site of local structural change of degraded antibodies induced by acid stress, and revealed that the exposure of the hydrophobic core associated with a slight conformational change in the C-terminus is a common sign of structurally degraded antibodies. The spatial displacement of the domains of degraded antibodies was also quantified, and it was found that at pH 2, the homodimer of the CH3 domain dissociates into single monomers and the native-like quaternary structure is completely disrupted. Furthermore, we performed non-dehydrated and unstained measurements of micrometer-scale aggregates composed of degraded antibodies and confirmed they possess the same fractal dimension as nanometer-scale aggregates.

研究分野：タンパク質化学

キーワード：タンパク質 凝集 バイオ医薬品 モノクローナル抗体

1．研究開始当初の背景

生物学的製剤である治療用モノクローナル抗体は、生産時に、酸暴露、温度変化、凍結融解、攪拌振盪などの物理化学ストレスを受け、凝集体を形成することが知られている。凝集体は、ICH ガイドラインにおいて劣化物の一つに分類されており、品質管理上は目的物質由来不純物として扱われる。2014年に発行されたFDAガイダンスでは、治療用抗体の凝集体が免疫原性を惹起し患者の抗薬物抗体産生を促すこと、これにより治療用抗体の有効性が低下し奏効率が経時的に低下するおそれがあること、ひいてはアナフィラキシーショックの原因となりうることを警鐘している。以上のことから、製造業者は、凝集体の発生を最小限にし、かつ適切な除去工程を設けなくてはならない。しかし、凝集体は、出荷以降の運搬、保管、調剤、投与等の過程でも発生しうることから、出荷試験のみで凝集体に伴う潜在的なリスクを完全に解消することは難しい。治療用抗体の安全性を保証し、不測の事態を未然に防ぐためには、凝集化に関わる多岐の科学的知見を蓄積し、経験に頼らない科学的根拠に基づく凝集化予測技術・防止技術の開発に向けての学術基盤を整えることが必要である。

上記の社会的要請から、近年、治療用抗体を対象とした分子科学研究が急速に広がっている。抗体凝集の構造論的メカニズムについても多数の研究があり、例えば Roberts の総説(Trends Biotechnol 2014)には 99 報の論文が引用されている。この総説では、抗体分子が複数の経路で段階的に凝集化することが総括として示されている。理論モデル化に関しては、Morbidelli らの総説(Biotechnol J 2015)が詳しい。対象は抗体ばかりではないが、107 報の論文が引用されている。コロイド科学をベースとした古典理論と数値計算の組み合わせが現象の理解に一定の成果を収めている。

しかしながら、これらの学術的背景にもかかわらず、分子論的理解は不十分で、全容解明とは程遠い状況である。この理由として、タンパク質の凝集反応が非理想溶液状態の多成分系非平衡現象であるため理論物理化学の課題としては困難な事象であること、および IgG が巨大なマルチドメイン型タンパク質で複雑な分子変化を内包しているためタンパク質科学の課題として困難な対象であること、の 2 点が挙げられる。果たして、核心をなす未解決の学術的な問いは複数存在する。物理化学ストレスにより誘発された高次構造劣化抗体の原子レベルでの描像が未知である。ゆえに、劣化抗体の構造状態が物理化学ストレスの差により変化するのか、抗体の機能（すなわち可変領域のアミノ酸配列）の差により異なるのか不明である。また、凝集反応はナノメータからサブミリメータにおよぶマルチスケールの現象であるが、この数万倍のサイズ範囲にわたる反応が、多数の異種メカニズムにより無秩序的に進行するのか、あるいは少数の共通メカニズムで多層的に進行するのかについても不明である。それゆえ、抗体凝集反応を定量的に予測しうる理論モデルも確立されていない。

2．研究の目的

本研究は、治療用モノクローナル抗体の凝集化予測防止技術の開発に向けた学術基盤の整備として、物理化学ストレスが誘発する治療用抗体の凝集化メカニズムの解明と凝集化予測理論の構築を目的とした。

3．研究の方法

本研究では、物理化学ストレスを受けた抗体分子がどのように変化するかという高次構造応答過程を局所構造変化と広域的構造変化の観点で解析した。また、どのように凝集体形成に関与するかという凝集体成長過程を速度論的に解析した。具体的には以下の 4 項目を実施して、治療用抗体の凝集化メカニズムの体系的な理解を試みた。

- (1) 酸ストレスが誘発する劣化抗体の局所的構造変化部位の特定
- (2) 酸ストレスが誘発する劣化抗体のドメインの空間的変位の評価
- (3) 劣化抗体が形成するマイクロメータ・スケールの凝集体のフラクタル性の判定
- (4) 凝集化における物理化学ストレス依存性および可変領域アミノ酸配列依存性の評価

4. 研究成果

(1) 酸ストレスが誘発する劣化抗体の局所的構造変化部位の特定

代表者らが開発した高次構造劣化抗体結合プローブ AF.2A1 は、異なる物理化学ストレスで生じる構造劣化抗体を共通に認識する(J Biol Chem 2014 他)。これは、高次構造劣化抗体が不規則なランダム構造ではなく、特定の立体配座を有する準安定構造であること、酸変性、熱変性、凍結融解変性などが共通の分子変化を誘起していること示唆する。しかし、AF.2A1 が抗体 Fc 領域のどの部位を認識しているのかは明らかになっていない。そこで、AF.2A1 が構造劣化抗体を認識するメカニズムを調べるために、様々な鎖長の Fc 領域断片を調製し、それらと AF.2A1 の相互作用の有無をバイオレイヤー干渉(BLI)法により調べた。その結果、ヒト IgG Fc の C 末端の 5 残基を欠失させた断片に対し AF.2A1 が結合することが明らかとなった。この認識は極めて特異的で、C 末端を 4 残基欠失させた断片に対しては結合しない。さらに、AF.2A1 は IgG Fc の Trp417 を中心とした疎水性コアが露出するとその部位を認識していることがわかった。これらの結果は、抗体が変性して凝集化する際の初期ステップとして C 末端の構造変化が起こることを意味している(図 1)。本成果の重要な点は、この C 末端のわずかな構造変化に伴う疎水性コアの露出が、構造劣化抗体の共通のサイン(目印)であること、構造劣化抗体が凝集体へと変化する多段階プロセスのごく初期段階に生じるサイン(前兆)であること、ただし、凝集化反応の核として振舞うことなく成長した凝集体粒子の表面にも存在することである。

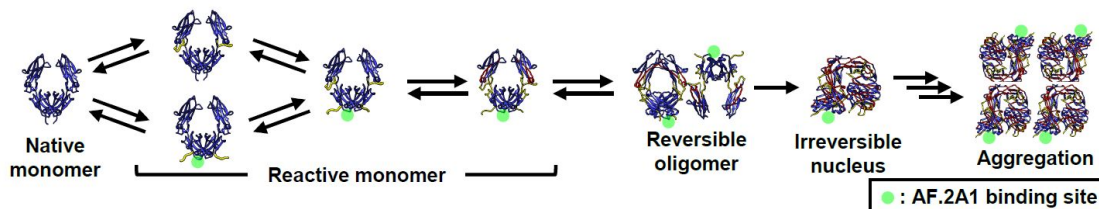


図 1 IgG Fc 領域の変性・凝集メカニズム

最初にいくつかの領域で構造の歪みが起こり(黄色)、その後凝集しやすい露出した領域(赤色)で、不可逆的な核の形成が起こり、凝集化が進行する。AF.2A1 は、CH3 ドメインの C 末端部の歪み(緑)を認識する。

(2) 酸ストレスが誘発する劣化抗体のドメインの空間的変位の評価

マルチドメイン型の巨大タンパク質である IgG では、アミノ酸レベルの局所的構造変化に加えて、ドメインレベルの広域的变化が分子の物性に大きく影響する可能性がある。そこで、X 線小角散乱(SAXS)法を用いて、酸ストレスの有無による IgG Fc 領域の四次構造の相違を解析した。散乱データの濃度依存性、pH 依存性を測定したのち、ab initio モデリング法と既知結晶構造からの SAXS プロファイルの逆計算を併用して解析し、ドメインの配置の酸ストレスによる変位を求めた。その結果、pH 3 では、CH2 ドメインで部分的な変性が生じているものの CH3 ドメインのホモ二量体接触界面は維持し、分子全体として天然様の四次構造を保っていること。一方、pH 2 では、CH2 ドメインも CH3 ドメインも高度に変性し、CH3 ドメインの二量体は完全に解離して天然様の四次構造は崩れ、分子全体が大きく広がった状態となることを明らかに

した (図 2)。

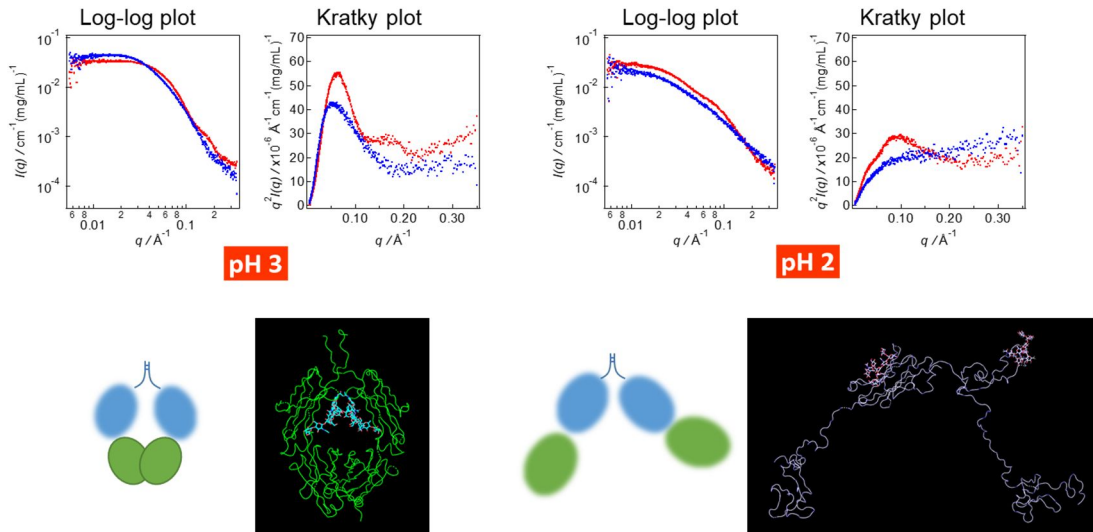


図 2 酸による IgG Fc 領域の四次構造の変化

(上) 糖鎖付き Fc (赤) と糖鎖なし Fc (青) の SAXS プロファイル。

(下) pH 3 および pH 2 の構造状態モデル。

(3) 劣化抗体が形成するマイクロメータ・スケールの凝集体のフラクタル性の判定

これまで代表者らは、動的光散乱(DLS)法を用いて劣化抗体の凝集反応の速度論解析を行い、100 nm 以下のナノメータ・スケールの凝集化において二つの緩和過程が存在し、遅い過程はコロイド科学の基本理論であるスモルコフスキー式で記述できることを明らかにしている(J Phys Chem B 2016)。そこで、本研究では、まず、100-1000 nm のマイクロメータ・スケールの凝集体の発生過程を走査誘電率顕微鏡(SE-ADM)法を利用して測定した。次いで、SE-ADM 法で得られた画像をボックスカウント法で解析したところ、フラクタル性が存在することが確認された(図 3)。算出されたフラクタル次元の値は、過去に代表者らが DLS 法を用いて求めた値と同程度であった。この結果は、マイクロメータ・スケールの凝集体の発生メカニズムはナノメータ・スケールの凝集体の発生メカニズムと同質であることを示唆している。即ち、ナノメータからマイクロメータまでの広範なスケールの現象がスモルコフスキー式を適用・拡張することで統一的に記述できる可能性があることが示された。

In-solution imaging by a new electron microscopy (SE-ADM)

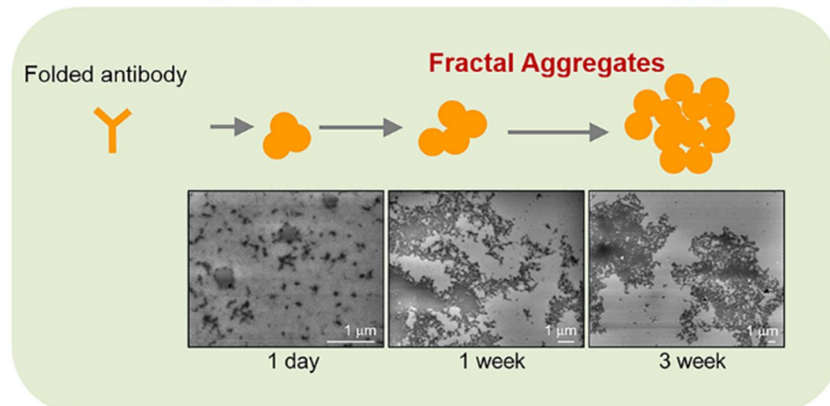


図 3 SE-ADM 法によるマイクロメータ・スケール凝集体の無乾燥無染色計測

(4) 凝集化における物理化学ストレス依存性および可変領域アミノ酸配列依存性の評価

酸ストレスおよび加温ストレスが誘発する劣化抗体を対象に、また、可変領域配列が異なる4種類の抗体を対象に、それぞれの凝集性を評価した。凝集性の評価は、DLS法、サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)法、円偏光二色性(CD)法、分析超遠心(AUC)法およびSE-ADM法で行った。これら測定を系統的かつ経時的に進め、蓄積したデータの比較解析から、各々の凝集化反応の共通性と特殊性を考察し、代表者らが以前に確立した理論モデル(J Phys Chem B 2016)の適用を試みた。その結果、凝集反応の進行に伴い、凝集性の分子種が凝集性の低下あるいは不活性化した分子種へ転換すると仮定することで、観測値を高精度で再現できることが明らかとなった。この仮定を取り入れた拡張理論モデルは、低温から高温までの広い温度範囲の凝集反応を表現できる。なお、凝集化に抗する分子種の分子構造については未決定であるが、部分的に天然様の立体構造が復元している可能性がある。以上の知見は、抗体医薬品を長期に保管する際に発生する微量の凝集体の抗体初期濃度依存性、保管期間依存性、および保管温度依存性を予見するあらゆる理論の構築を促すものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Shibuya Risa, Miyafusa Takamitsu, Imamura Hiroshi, Ooishi Ayako, Honda Shinya	4. 巻 605
2. 論文標題 Effect of backbone circularization on colloidal stability: Compaction of unfolded structures improves aggregation resistance of granulocyte colony-stimulating factor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 120774 ~ 120774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2021.120774	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyafusa Takamitsu, Watanabe Hideki, Honda Shinya	4. 巻 182
2. 論文標題 Local disorder of the C-terminal segment of the heavy chain as a common sign of stressed antibodies evidenced with a peptide affinity probe specific to non-native IgG	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Biological Macromolecules	6. 最初と最後の頁 1697 ~ 1703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijbiomac.2021.05.137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Senga Yukako, Doi Motomichi, Onitsuka Masayoshi, Honda Shinya	4. 巻 29
2. 論文標題 Live-cell imaging to analyze intracellular aggregation of recombinant IgG in CHO cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 120 ~ 132.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2021.08.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 渋谷 理紗、今村 比呂志、宮房 孝光、大石 郁子、本田 真也	4. 巻 38
2. 論文標題 SAXSを用いた主鎖環状化顆粒球コロニー刺激因子の溶液構造と凝集体のサイズ解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Photon Factory Activity Report 194	6. 最初と最後の頁 194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Senga Yukako, Ogura Toshihiko, Imamura Hiroshi, Honda Shinya	4. 巻 2313
2. 論文標題 Nano-Microscopy of Therapeutic Antibody Aggregates in Solution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 219 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1450-1_13	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 奥平 真一, 奥平 真一, 櫻井 京子, 竹田 寛, 松田 嘉弘, 寶田 哲仁, 近藤 耕平, 高橋 正史, 石井 隆聖, 内田 和久, 李 仁義, 和田 和洋, 小林 有己, 清水 理恵, 加藤 泰史, 倉嶋 秀樹, 畑山 勝浩, 應田 豊雄, 鳥飼 祐介, 苅谷 金弥, 塚本 次郎, (20名省略), 本田 真也, 山本 修一, 村上 聖, 大政 健史, 石井 明子	4. 巻 23
2. 論文標題 バイオ医薬品の連続生産に関するPoints to Consider	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本PDA学術誌 GMPとバリデーション	6. 最初と最後の頁 13 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11347/pda.23.13	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shibuya Risa, Miyafusa Takamitsu, Honda Shinya	4. 巻 287
2. 論文標題 Stabilization of backbone circularized protein is attained by synergistic gains in enthalpy of folded structure and entropy of unfolded structure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 1554 ~ 1575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15092	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 絹見 朋也, 野田 尚宏, 本田 真也	4. 巻 99
2. 論文標題 モノクローナル抗体溶液の吸光度測定における研究室間比較	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生物工学会誌	6. 最初と最後の頁 23-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 渋谷 理紗、宮房 孝光、本田 真也	4. 巻 37
2. 論文標題 主鎖環状化顆粒球コロニー刺激因子の結晶構造解析と天然構造安定化効果の評価	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Photon Factory Activity Report	6. 最初と最後の頁 69-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Senga Yukako, Imamura Hiroshi, Ogura Toshihiko, Honda Shinya	4. 巻 91
2. 論文標題 In-Solution Microscopic Imaging of Fractal Aggregates of a Stressed Therapeutic Antibody	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 4640 ~ 4648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.8b05979	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Hideki, Yoshida Chuya, Ooishi Ayako, Nakai Yasuto, Ueda Momoko, Isobe Yutaka, Honda Shinya	4. 巻 14
2. 論文標題 Histidine-Mediated Intramolecular Electrostatic Repulsion for Controlling pH-Dependent Protein-Protein Interaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 2729 ~ 2736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.9b00652	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imamura Hiroshi, Honda Shinya	4. 巻 622
2. 論文標題 pH-shift stress on antibodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods Enzymol.	6. 最初と最後の頁 329 ~ 345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.mie.2019.02.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 本田 真也	4. 巻 97
2. 論文標題 抗体医薬品の高次構造の健全性を評価する技術	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生物工学会誌	6. 最初と最後の頁 406-409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 本田 真也	4. 巻 97
2. 論文標題 分科会4「先進的品質評価技術の開発」概要	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生物工学会誌	6. 最初と最後の頁 404-405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 今村 比呂志、八桁 清樹、渋谷 理紗、本田 真也	4. 巻 36
2. 論文標題 免疫グロブリンGのFc領域の糖鎖の除去でopen構造は誘起されない: 溶液小角X線散乱による証明	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Photon Factory Activity Report	6. 最初と最後の頁 2017G068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 渋谷 理紗、宮房 孝光、本田 真也	4. 巻 36
2. 論文標題 主鎖環状化顆粒球コロニー刺激因子の結晶構造解析と分子内相互作用の評価	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Photon Factory Activity Report	6. 最初と最後の頁 2017G067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 本田 真也
2. 発表標題 A pursuit of non-canonical structures of antibody
3. 学会等名 大阪大学蛋白研セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田 真也
2. 発表標題 バイオ医薬品の品質分析における粒子計測の実状と小角X線散乱法の利用
3. 学会等名 放射光を用いた薬物輸送と体内動態に関する研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田 真也
2. 発表標題 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合における研究開発事業～抗体医薬から遺伝子・細胞治療まで～「生産管理・品質分析技術の開発」
3. 学会等名 国際医薬品開発展2021 / bioLIVE Japan 2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 優花、鬼塚 正義、天羽 宏枝、本田 真也
2. 発表標題 CHO細胞培養プロセスで発生する非天然構造抗体の分離と特性解析
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安澤 葉介、渋谷 理紗、宮房 孝光、千賀 由佳子、本田 真也
2. 発表標題 環状G-CSFの環状化部分の長さの違いが熱安定性（物性）に及ぼす影響を予測構造から考察する
3. 学会等名 第11回日本生物物理学会関東支部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田 真也
2. 発表標題 バイオ医薬品における凝集体の発生メカニズムと分析・除去・抑制のポイント
3. 学会等名 サイエンス&テクノロジー社セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本田 真也
2. 発表標題 バイオ医薬品/抗体医薬品の精製技術と品質分析
3. 学会等名 R & D支援センターセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本田 真也、宮房 孝光
2. 発表標題 環状化サイトカインの分子デザイン ～タンパク質を輪にすると～
3. 学会等名 知財戦略セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本田 真也
2. 発表標題 バイオ医薬品/抗体医薬品の精製技術と品質分析
3. 学会等名 R & D支援センターセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本田 真也
2. 発表標題 抗体医薬品の総合的品質分析拠点の構築と検証
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渋谷 理紗、宮房 孝光、本田 真也
2. 発表標題 Improved conformational stability and resistance against aggregation of backbone-circularized protein by gains in enthalpy of folded structure and compactness of unfolded structure
3. 学会等名 第20回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安澤 葉介、渋谷 理紗、宮房 孝光、千賀 由佳子、本田 真也
2. 発表標題 主鎖環状化したG-CSFの環状化部分の長さの違いが熱安定性と細胞増殖活性に及ぼす影響について
3. 学会等名 第10回日本生物物理学会関東支部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田 真也
2. 発表標題 Acid-Induced Unfolding and Aggregation of Therapeutic Antibodies: Mechanism, Detection, and Engineering
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本田 真也
2. 発表標題 抗体医薬品の凝集体の最小化～人工タンパク質リガンドによる凝集体の除去と凝集化の抑制
3. 学会等名 バイオメディカル分析科学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本田 真也
2. 発表標題 抗体医薬品の開発製造における凝集体の評価
3. 学会等名 バイオ医薬品におけるタンパク質のアモルファス凝集の評価および応用展開（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本田 真也
2. 発表標題 抗体医薬品の凝集体除去と凝集化抑制
3. 学会等名 凝集体の抑制と材質設計を意識したバイオ医薬品に適したプレフィルドシリンジ開発（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本田 真也
2. 発表標題 バイオ医薬品/抗体医薬品の精製技術と品質分析
3. 学会等名 R & D支援センターセミナー(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鬼塚正義、本田 真也
2. 発表標題 Secretion of an aggregated antibody from recombinant CHO cells revealed by artificial protein sensor AF.2A1
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 秀樹、林田菜生子、本田 真也
2. 発表標題 Domain-specific monitoring of higher-order structure of therapeutic IgG on the basis of molecular recognition of artificial proteins
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渋谷 理紗、宮房 孝光、本田 真也
2. 発表標題 Association inhibition effect of granulocyte-colony stimulating factor by backbone circularization
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 本田 真也、千賀 由佳子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 サイエンス&テクノロジー株式会社	5. 総ページ数 128-160
3. 書名 凝集体の抑制と材質設計を意識したバイオ医薬品に適したプレフィルドシリンジ開発	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	宮房 孝光 (Miyafusa Takamitsu)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域 (82626)	
研究協力者	千賀 由佳子 (Senga Yukako)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域 (82626)	
研究協力者	小椋 俊彦 (Ogura Toshihiko)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域 (82626)	
研究協力者	渋谷 理紗 (Shibuya Risa)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域 (82626)	
研究協力者	大石 郁子 (Ooishi Ayako)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域 (82626)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	今村 比呂志 (Imamura Hiroshi)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域 (82626)	
研究協力者	八桁 清樹 (Yageta Seiki)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域 (82626)	
研究協力者	渡邊 秀樹 (Watanabe Hideki)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域 (82626)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関