

## 抗体修飾を指向した電気化学的トリプトファン修飾反応の最適化

## Optimization of Electrochemical Tryptophan-selective Modification Oriented to Antibody Modification

○高上 夏希<sup>1</sup>、外山 瑛章<sup>1</sup>、Malawska Katarzyna<sup>1</sup>、生長 幸之助<sup>1</sup>、金井 求<sup>1</sup>○Natsuki Konoue<sup>1</sup>, Eisho Toyama<sup>1</sup>, Katarzyna Malawska<sup>1</sup>, Kounosuke Oisaki<sup>1</sup>, Motomu Kanai<sup>1</sup>

1. 東大院薬

1. Grad. Sch. Pharm. Sci. Univ. of Tokyo

抗体は標的特異性の高い分子であり、これを化学修飾することで特定の用途に応じた性質の付与が期待される。たとえば抗体の認識特異性を低分子薬剤の送達へと活かした抗体薬物複合体は、本技術の最たる応用先として注目を集めている<sup>[1]</sup>。既存の抗体修飾は求核的側鎖をもつリジンやシステインを標的として行われてきたが、これらの方法では不均質混合物を与えてしまうことが問題となり、機能精度向上や物性改善に限度があった。一方で疎水性アミノ酸であるトリプトファンは、抗体表面にごく少数しか露出せず、各残基の露出度もそれぞれ異なるため、均質修飾を行える標的として期待がもてる。我々が2016年に開発した条件<sup>[2]</sup>では金属フリーでトリプトファン修飾が行えるが、外部酸化剤や酸性媒体を用いるために抗体の高次構造に影響を与えてしまうことが懸念された。この解決を意図して2019年に開発した電気化学的トリプトファン修飾法<sup>[3]</sup>では、中性条件下、当量酸化剤を必要とせず反応が進行する。本条件をさらに最適化することで、抗体修飾法へも応用可能と考え、検討を行った。

反応試薬であるABNOHにFITCを結合させた、FITC-ABNOHを試薬として用いて定電位電解を行い、修飾体の蛍光強度を観察することで反応の進行を確認した。以前タンパク質に適用した条件をトラスツズマブ抗体に用いたところ反応の進行が見られ、また電解液を過塩素酸リチウム水溶液から種々のバッファに変更することで抗体の分解が抑制された。しかし、作用電極に用いた導線から銅の溶出が起き、電解を伴わない反応経路が起これることが確認された。この影響を除くために、電極・デバイス・反応条件の再検討を行っている。発表では各種最適化、抗体修飾の詳細について議論する予定である。

[1]Beck, A.; Goetsch, L.; Dumontet, C.; Corvaia, N. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2017**, *16*, 315-337[2] Seki, Y.; Ishiyama, T.; Sasaki, D.; Abe, J.; Sohma, Y.; Oisaki, K.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10798-10801[3] Toyama, E.; Maruyama, K.; Sugai, T.; Kondo, M.; Masaoka, S.; Saitoh, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *ChemRxiv* **2019**