

## GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 µm カラムを搭載した SEC-MALS による AAV の特 性解析の向上

---

Lavelay Kizekai, Balasubrahmanyam Addepalli, Matthew A. Lauber

Waters Corporation

体外診断 (IVD) 目的です。一部の国/地域では提供されていません。

---

### 要約

アデノ随伴ウイルスベクター (AAV) で構成される遺伝子治療 (GTx) 製品においては、その安全性と有効性を保証するために、詳細な特性解析が必要になります。このアプリケーションノートでは、多角度光散乱 (SEC-MALS) と組み合わせたサイズ排除クロマトグラフィーにおける GTxResolve™ Premier BEH™ SEC 450 Å 2.5 µm カラムの有用性および AAV の生物物理学的分析を評価しています。親水性 MaxPeak High Performance Surfaces (h-HPS) を用いて製造された新しいカラムハードウェアと、2.5 µm のジオール結合 450 Å BEH 粒子で構成される高効率充填ベッドの組み合わせにより、ハイスループットのサイズバリエーション分析が可能になりました。これらの SEC カラムは、低容量サンプルにおいて高い感度を示し、MALS ノイズが低く、粒子のこぼれ出しがほとんどまたはまったく見られません。これにより、サンプル成分の正確なモル質量およびサイズの測定が容易になります。この SEC-MALS 手法により、プロセス開発の決定および包括的な規制当局への提出の準備に重要となる、プロセスおよび製品に関連する不純物についての詳細情報が得られます。

### アプリケーションのメリット

- AAV の SEC 分離を、最適な分画範囲 (ポアサイズ 450 Å) と高効率の 2.5 µm 充填剤により実現
- インタクト AAV の信頼性の高い測定に適した、低い MALS ノイズ

- クロマトグラフィー分離により、凝集体を単量体から迅速に区別し、頑健な相対定量を実現
- 複数の AAV 血清型にわたり、低容量サンプルにおける感度および回収率が向上

---

## はじめに

アデノ随伴ウイルス (AAV) は、ヒト細胞の遺伝的障害を修正するための導入遺伝子を体内で送達する、主要な遺伝子治療モダリティです。現在、血友病 B、脊髄性筋萎縮症、網膜疾患の治療薬として、3 種の AAV 医薬品が FDA により承認されています<sup>1</sup>。また、200 を超える AAV ベースの遺伝子治療薬が、現在さまざまな開発段階および臨床試験段階にあります<sup>2</sup>。これらの医薬品においては、安全かつ有効な投与を行うことが困難な場合があるため、力価、効力、純度を正確に管理する必要があります。多量の投与によって、毒性および死亡が引き起こされる可能性があります<sup>3</sup>。空キャプシド型および凝集キャプシド型の存在など、免疫原性成分に関する正確な知識も必要です。ウイルスキャプシドは一般に、コロイド粒子として機能し、一定の密度および凝集傾向を示します。凝集により拡散が遅れ、表面積対容量比および有効なウイルス粒子数が減少します。このことは、凝集レベルが重要品質特性であることを意味し、これらを定量する必要があります<sup>4</sup>。

サイズ排除クロマトグラフィーと多角度光散乱 (MALS) の組み合わせは、サイズ分布、キャプシドおよび DNA のモル質量、凝集プロファイルや力価など、AAV サンプル成分の特性解析を行うための直接的なアプローチです<sup>5</sup>。このアプリケーションノートでは、GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 µm カラムを使用することで、モル質量およびサイズの測定、凝集体の検出、空のキャプシドと完全なキャプシドの比のモニタリングにおいて、高い感度と効率が得られることを示しています。また、直径 4.6 mm および 7.8 mm のカラムのいずれにおいても、優れた結果が得られることも示されています。この種の総合的な特性解析は、医薬品開発者が複数の特性の測定を迅速に行うのに役立ちます。

---

## 実験方法

2 × PBS の調製: 4 パッケージ分のリン酸バッファー生理食塩水混合液 (Sigma、製品番号: P-3583) を 2 L の MQ 水に溶解し、20 mM リン酸、276 mM NaCl、5.4 mM KCl を含む溶液 (pH 7.4) を調製しました。この溶液を 1000 mL の Nalgene™ Rapid-Flow™ 滅菌済み使い捨て PES フィルター (ポアサイズ 0.1 µm、製品番号: 567-0010) でろ過しました。

ウシ血清アルブミン (BSA) (熱ショック分画、Sigma、製品番号: A8022-10g) を、2 mg/mL および 4.5 mg/mL の濃度になるように PBS に穏やかに溶解して、調製しました。溶解したタンパク質溶液を、ポアサイズ 0.02 µm の CYTIVA Whatman 直径 10 mm シリンジフィルター (製品番号: 6809-1002) を使用して、ろ過しました。

ウシサイログロブリン (BTG) (Sigma、製品番号: T1001-100mg) を、4.5 mg / mL の濃度になるように PBS に溶解して調製し、ポアサイズ 0.22  $\mu\text{m}$  の低タンパク質結合 Millex-HV フィルター (EMD Millipore、製品番号: SLHVR13SL) でろ過しました。

AAV2-EMPTY 2E+13 vg/mL、AAV2-CMV-GFP 2E+13 vg/mL、AAV9-EMPTY 2E+13 vg/mL、および AAV9-CMV-GFP 2E+13 vg/mL は Virovek から入手し、-80  $^{\circ}\text{C}$  で保管しました。使用前に、サンプルを室温で解凍し、ピペットで穏やかに混合し、Benchmark Scientific のミニ遠心分離機を使用して、15,000 rpm で 1 分間遠心分離しました。

AAV9-Empty (空) および AAV9-CMV-GFP (完全) サンプル前処理: 上記の方法でサンプルを解凍および混合した後、空のキャプシドおよび完全なキャプシドを 1: 0、1: 1、1: 2、1: 5、1: 10 および 0: 1 の比率で調製し、穏やかに混合して、1 分間遠心分離しました。上記のキャプシドの CMV-GFP ゲノムは 2.5 kb と推定されます。これらの完全な AAV サンプルには、過剰充填された (2 倍ゲノム) キャプシドの集団が含まれている可能性があります。

## LC 条件

LC システム:	ACQUITY™ UPLC H-Class Bio
検出:	ACQUITY TUV 検出器 (チタン製フローセル、5 mm、1,500 nL)
波長:	280 nm
検出:	ACQUITY RI 検出器
データ取り込み	Empower™ Pro 3 Feature Release 3
バイアル:	マキシマムリカバリーバイアルおよびキャップ (製品番号: 186000327C)、300 $\mu\text{L}$ ポリプロピレンスクリュウネックバイアル (製品番号: 186004112)
カラム:	GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 $\mu\text{m}$ カラム、4.6 $\times$ 150 mm (製品番号: 186010584) GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 $\mu\text{m}$ カラム、4.6 $\times$ 300 mm (製品番号: 186010585) GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 $\mu\text{m}$ カラム、7.8 $\times$ 300 mm (製品番号: 186010586)

カラム温度:	30 °C
サンプル温度:	6 °C
サンプルマネージャー洗浄溶媒:	18.2 MΩ 水
シール洗浄溶媒:	10% HPLC グレードメタノール/90% 18.2 MΩ 水 (v/v)
注入量:	BSA (2 μg/μL を 10 μL) 、 AAV (5 μL ~ 30 μL)
流速:	0.20 mL/分
移動相 A:	2× PBS: リン酸緩衝生理食塩水 (20 mM リン酸、276 mM NaCl、5.4 mM KCl pH 7.4)
サンプル:	BSA 2 μg/μL。 BSA 4.5 μg/μL。 サイログロブリン 4.5 μg/μL。 AAV2-EMPTY 2E+13 vg/mL、 AAV2-CMV-GFP 2E+13 vg/mL、 AAV9-EMPTY 2E+13 vg/mL、 AAV9-CMV-GFP 2E+13 vg/mL
グラジエント:	イソクラティック

## SEC-MALS

システム:	Wyatt QELS™ 内蔵オンライン動的光散乱 (DLS) モジュール搭載 WYATT DAWN™ (Neon)
検出:	QELS による 18 角度光散乱
波長:	659 nm
データ取り込み	ASTRA™ 8

---

## 結果および考察

SEC では、溶液中のサンプル成分が分子の大きさによって分離されます。そのため、単量体 AAV キャプシドは、凝集体および外部の不純物から簡単に区別できます。SEC を MALS 検出器、紫外線 (UV) 検出器、屈折率 (RI) 検出器と組み合わせることで、吸光度、光散乱、屈折率のデータを同時に使用して、検量線なしで AAV サンプルの詳細な測定が行えます。MALS 検出において、成分の分子種はそのサイズと溶液中の濃度に応じて光を散乱します。散乱光強度の角度依存性により、回転半径 (Rg、二乗平均平方根半径とも呼ばれる) が決まります。回転半径は、DAWN 装置によって複数の角度 (最大 18 の角度) が容易に測定できます。散乱光の強度は、物質の濃度とモル質量によって決まります。MALS データを UV や RI などのオンライン濃度検出器と組み合わせることで、絶対モル質量を測定できます。流体力学的半径 (Rh) は、分子の拡散 (ブラウン運動) による光散乱強度の変動から導き出されます<sup>6</sup>。QELS (準弾性光散乱) モジュールによる動的光散乱 (DLS) では、システムを攪乱せずに、連続送液モードで単一角度での散乱光強度の変動を測定し、流体力学的半径を測定します。Wyatt ASTRA ソフトウェアは、UV、RI、MALS、DLS データの組み合わせを活用して、粒子径、モル質量、組成 (AAV の Vg/Cp など) を含む分析種の物理的特性を決定します。

GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 μm SEC 4.6 × 150 mm カラムを最初に使用して、BSA (ウシ血清アルブミン)、ウシサイログロブリン (BTG) および AAV2 サンプルを分析しました。図 1a は得られたクロマトグラムを示しており、表 1 はこれらのサンプル内のさまざまな成分について観察された絶対モル質量を示しています。予測どおり、AAV2 単量体 (12.2 分) は BTG 単量体 (13.7 分) および BSA 単量体 (17.0 分) よりも早く溶出しました。一方、これらのサンプル内の可溶性凝集体は興味深い挙動を示しました。BSA の二量体、三量体、およびその他の可能性のある高次凝集体は、はるかに遅く溶出し (14 分後)、BTG の二量体 (約 1,300 kDa) と AAV2 二量体 (約 3,700 kDa) と重なって溶出しました。同様に、BTG の三量体は AAV2 の二量体と三量体、および BTG の四量体と AAV2 サンプルの高次凝集体と重なっていました。Wyatt の ASTRA ソフトウェアにより、すべての成分について、表 1 に詳述されている生物物理学的特性が得られました。

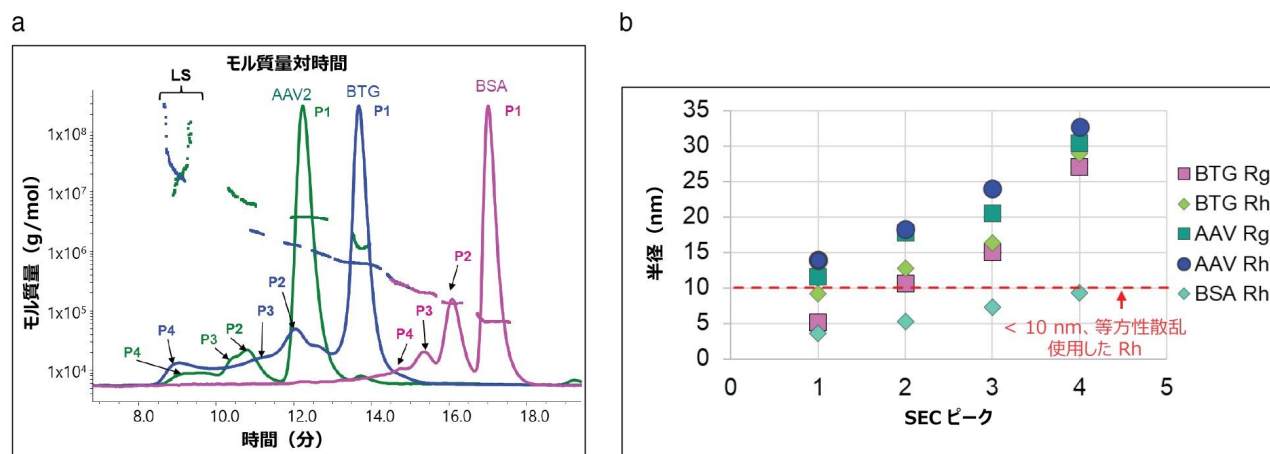


図 1a. BSA (2 mg/mL、ピンク色)、BTG (4.5 mg/mL、青色)、および AAV2-Empty キャプシド (2E+13 vg/mL、緑色) の SEC クロマトグラムおよびモル質量対時間のデータ。サンプルのトレースは、角度 90° の LS (サンプルごとに色分け) および GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 μm、4.6 × 150 mm カラムを使用して得たものです。3 つの異なるタンパク質および凝集体の間の溶出時間の違いに注目してください。AAV2 単量体と BTG 二量体は同様の保持時間を示していますが、MALS では溶出時間に関係なく、正確なモル質量測定が得られています。

b. SEC-MALS 分析中において検出されたピークに基づいて測定された回転半径 (Rg) と流体力学的半径 (Rh) を示すプロット。さまざまなタンパク質成分について、測定された半径 (Rg および Rh) の比較が示されています。サイズが 10 nm 未満の MALS のしきい値は、等方性散乱の発生が予測される場所に赤色の線で示されています。

タンパク質	単量体 (ピーク 1)				二量体 (ピーク 2)				三量体 (ピーク 3)				高次凝集体 (ピーク 4)			
	溶出時間 (分)	モル質量 (kDa)	Rg (nm)	Rh (nm)	溶出時間 (分)	モル質量 (kDa)	Rg (nm)	Rh (nm)	溶出時間 (分)	モル質量 (kDa)	Rg (nm)	Rh (nm)	溶出時間 (分)	モル質量 (kDa)	Rg (nm)	Rh (nm)
BSA	17.0	65.4	N/D	3.6	16.1	131.4	N/D	5.22	15.4	199.6	N/D	7.3	14.8	283.7	N/D	9.3
BTG	13.7	616.1	5.1	9.2	12.0	1277.1	10.6	12.7	11.1	2275.6	15.0	16.3	9.0	22511.7	27.0	28.9
AAV2	12.2	3678.4	11.6	13.9	10.8	6437.2	17.7	18.3	10.4	9239.4	20.5	24.0	9.1	20827.4	30.4	32.7

表 1. GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 μm、4.6 × 150 mm カラムを用いた SEC-MALS により決定された AAV2、BTG、BSA の生物物理学的特性。図 1 の各クロマトグラムに P1 ~ P4 とラベル付けされた SEC ピークは、モル質量の実測値に基づいて、各タンパク質の単量体、二量体、三量体、および高次凝集体 (HOA) に対応します。

溶出プロファイルが重なっている場合は、流体力学的半径が同等であることが示されます。AAV2 単量体の Rg 値および Rh 値は 11.6 nm および 13.9 nm であり、これらは AAV9 について報告された実測値に非常に近いものでした<sup>7</sup>。興

味深いことに、BTG 二量体（ピーク 3）は Rg および Rh についてそれぞれ 10.6 nm および 12.7 nm の値を示しており、これらは AAV2 単量体に近いものでした（図 1b）。AAV 二量体（Rg: 17.7 nm および Rh: 18.3 nm）と高次凝集体では、Rg と Rh の実測値が比例して大きくなりました。BSA の Rg 実測値（等方性散乱）は MALS の測定限界である 10 nm 未満でしたが、図 1b に示すように、QELS ベースの検出により Rh 値を測定できました。

Rg/Rh 比は配座情報を示すため、場合によっては、Rg/Rh 比の解釈に興味を持たれます。球状に折りたたまれたタンパク質の Rg/Rh 比は約 0.78 であると予想されます<sup>8</sup>。AAV の単量体種（ピーク 1）、二量体種（ピーク 2）、三量体種（ピーク 3）の計算による Rg/Rh 値は約 0.81 でした。AAV の高次凝集体（ピーク 4）ではこの値は 0.91 とわずかに高くなり、伸長した構造を有する可能性が示唆されました。さらに、AAV ピーク 4 の多分散性の値（Mw/Mn 比）は 1.30 であり、有意な多分散性があることが示されました。

GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 µm カラムは低流速（0.3 mL 未満）条件下においても、MALS ノイズが低く、MALS シグナル検出感度が高い（図 2）ため、これらの測定を高い信頼性で行うことができました。さらに、これらのカラムでは十分な分離が得られたことから、対象の正確なピークのデータを正確に外挿できます。示されている 12.2 分の溶出時間での AAV 単量体の実測モル質量は約 3.7 MDa であり、AAV の平均理論値である約 3.8 MDa に近い値でした。10.5 分の完全に分離された二量体型（Rs = 3.3）では、実測モル質量が 6.4 MDa でした。10.8 分の位置の二量体の左のショルダーは、モル質量が 9.1 MDa で、単量体 2 つ半の AAV 種の凝集体とほぼ一致します。13.7 分の位置に、フラグメント化された AAV または工程関連である可能性のある不純物が約 1.2 MDa のモル質量で観察されました。



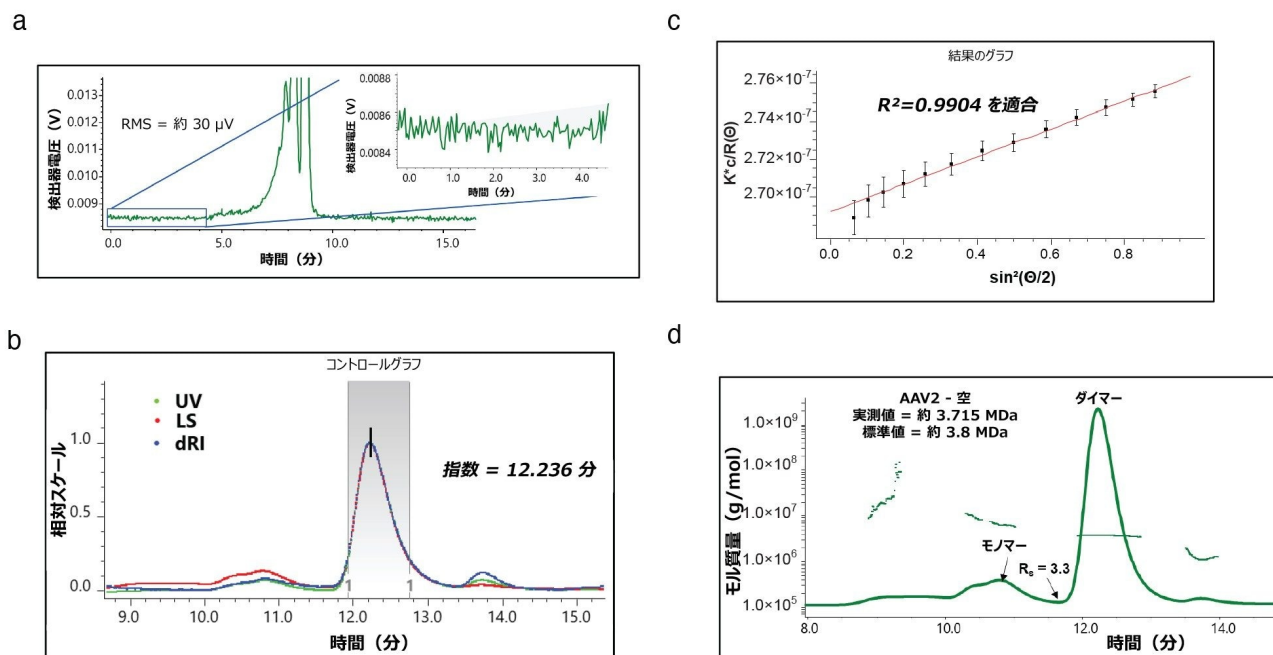


図 2. GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 μm 4.6 × 300 mm カラムを用いた SEC-MALS 分析によってわかった AAV2-EMPTY キャプシドの特徴。A. MALS 検出の RMS ノイズ (0 ~ 4.5 分) が示されています。ノイズ値 (30 μV) が標準化されたノイズしきい値 (100 μV) よりはるかに小さいことに注目してください。

b. AAV2 キャプシドの UV 吸光度、LS および dRI シグナルの重ね合わせ。角度依存性について選択したクロマトグラフィピークを、網掛けボックスで示します。

c. パネル b. の網掛けピークのデバイプロット ( $K^*c/R(\theta)$  vs  $\sin^2(\theta/2)$ )。このプロットでは、低角度と高角度の寄与が低下しています (前面 1、2、背面 17、18 検出器)。複数の LS 検出器によって検出された、散乱光の角度依存性の直線性に注目してください。

d. AAV2 成分のモル質量測定。

これらの AAV サンプルでは、比較的小さな CMV-GFP ゲノムが発現していることに注意してください。そのため、このサンプルには、AAV (つまり 2.5 kb および 5 kb が充填されたキャプシド) を含むシングルゲノムおよびダブルゲノムの両方の集団が含まれる可能性があります。

AAV は複数の血清型として存在しており、それらのすべてが同様の成分プロファイルを示すわけではありません。この可能性を調べるために、AAV9 血清型 (空のキャプシド) を SEC-MALS で評価しました (図 3)。GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 μm 4.6 × 300 mm カラムでは、AAV9 についても、AAV2 サンプルの場合と同様に、単量体から凝集体を効果的に分離できました。



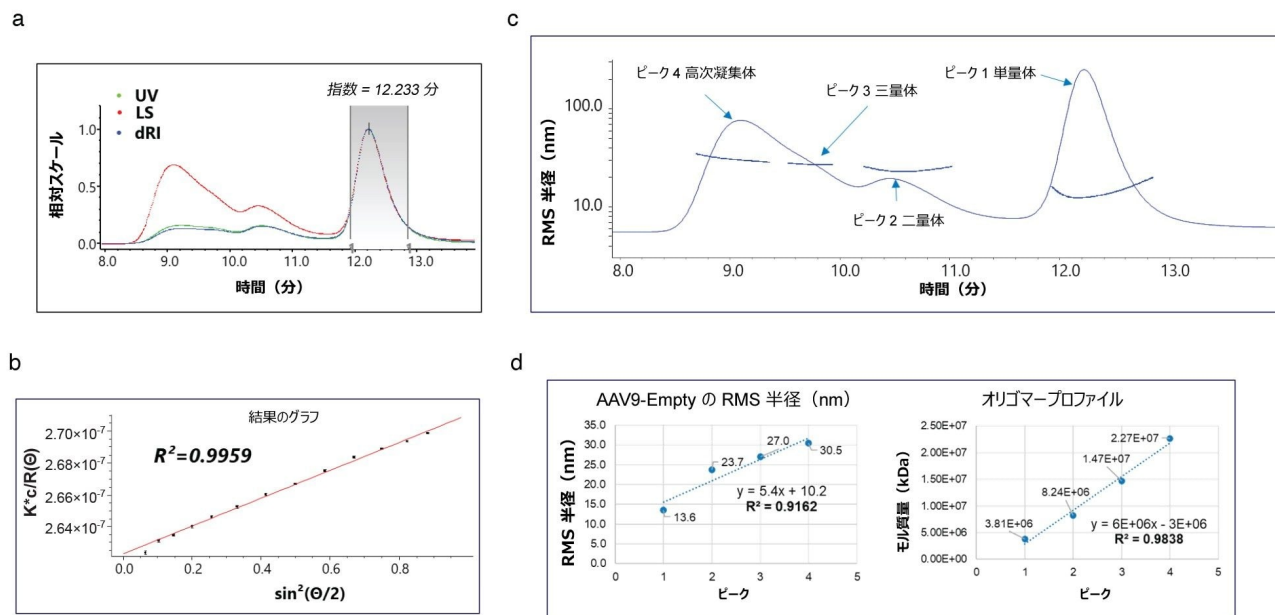


図 3. GTxResolve Premier BEH 450 Å 2.5 μm SEC 4.6 × 300 mm カラムを用いた AAV9-Empty キャプシドの SEC-MALS 分析。a. UV 吸光度 (緑色)、示差屈折率 (青色)、および光散乱 (赤色) のトレースの重ね描き。単量体ピークの頂点が選択されている。

b. 角度依存性の直線性 (デバイプロット)。

c. AAV9 成分ピークの RMS 半径 ( $R_g$ ) のプロット。

d. RMS 半径 ( $R_g$ ) およびモル質量についての AAV9 成分ピークの直線的関係。

興味深い点として、AAV9 では AAV2 と比較して、より多量の高次凝集体が示されました (図 1 ~ 2)。12.2 分 (ピーク 1) に溶出した AAV9 単量体のモル質量の実測値は 3.8 MDa でした。10.50 分に溶出した、十分に分離された二量体 (ピーク 2) ( $R_s = 3.81$ ) のモル質量は 8.2 MDa でした。さらに、凝集体の RMS 半径 ( $R_g$ ) とモル質量には良好な相関関係が示されました (図 3c ~ 3d)。

この SEC-MALS で使用した 3 つの検出器は、フローセル容量が異なります (UV = 5 μL、MALS = 70 μL、RI = 1.3 μL)。MALS フローセルの容量が大きいということは、特定の状況でピークの広がりや問題になる可能性があることを意味していました。この影響を理解するために、同じ長さ (300 mm) で直径が異なる (4.6 mm または 7.8 mm) の 2 つのカラムフォーマットを使用して、AAV9 サンプルを分析しました。カラム直径の増加を考慮して、Empower ソフトウェアの推奨に従って、注入量と流速をスケールアップしました (4.6 mm の場合は 15 μL、7.8 mm の場合は 43.1 μL、流速はそれぞれ 0.2 mL および 0.575 mL)。これらのカラムから得られた SEC-MALS トレースを重ね描きすると (図 4)、ピークプロファイルの点でよく一致していました。予測どおり、7.8 mm カラムの方が分離がわずかに良好で

した。これは、2本のカラム間に見られたモル質量と Rg 実測値のわずかな差異に反映している可能性があります。

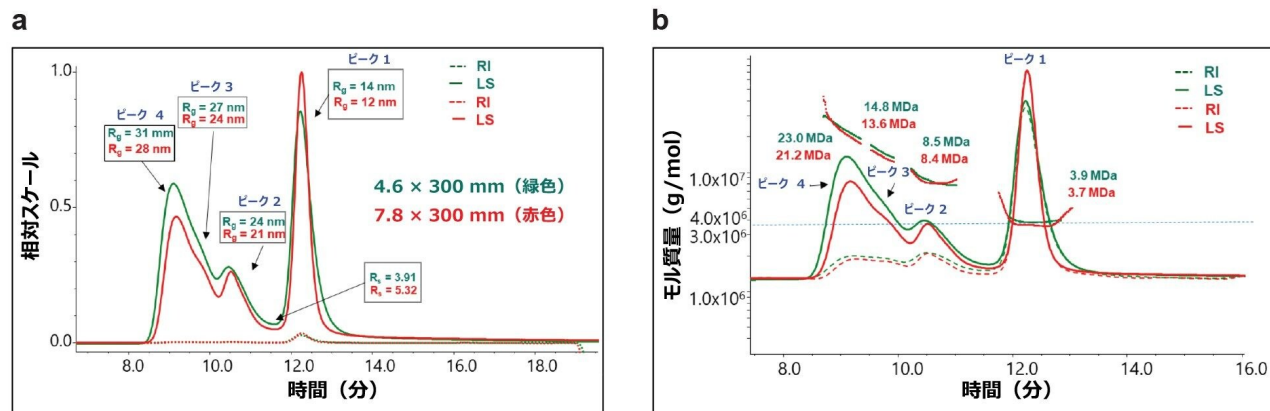


図 4. GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 μm カラム (4.6 × 300 mm および 7.8 × 300 mm) で得られた SEC-MALS データの比較。4.6 × 300 mm カラム (緑色) と 7.8 × 300 mm カラム (赤色) で取り込まれた AAV9 SEC-MALS トレースの重ね描き、およびキャプシド半径 (a) とモル質量 (b) の実測値。

合計キャプシド濃度 (Cp) およびウイルスゲノム濃度 (Vg) の力価は、ほとんどの場合 ELISA および qPCR によって測定されますが、これらの方法は時間がかかり、非常にばらつきが大きいことがあります<sup>5</sup>。Wyatt ASTRA ソフトウェア (バージョン 8) は、280 nm の UV 吸光度および RI 情報を、MALS データと組み合わせて、タンパク質および核酸の情報を個別に提供できます。これらの情報は、空のキャプシド/完全なキャプシドの比を決定するのに最も有用です。そのために、空の AAV キャプシドと完全な AAV キャプシドの比率を固定して注入する SEC-MALS 分析を行って、この測定の直線性を判定しました。図 5 は、さまざまな比率の空の AAV9 キャプシドと完全な AAV9 キャプシドにおける絶対モル質量の実測値を示しています。SEC では、溶液中の分子のサイズに基づいて分離を行います。空の AAV と完全な AAV は同じ流体力学的半径を有するため、完全なキャプシドと空のキャプシドの両方が、SEC 単量体ピーク中に共溶出します。ただし、上記のデータ分析により、タンパク質量、核酸質量、および合計質量を区別することができます。さまざまな空のキャプシド/完全なキャプシド比を分析した結果、核酸質量が R<sup>2</sup> 値 0.9998 で直線的に増加していました。これらの AAV サンプルでは、比較的小さな CMV-GFP ゲノムしか発現していないことに注目してください。そのため、このサンプルには、AAV (つまり 2.5 kb および 5 kb が充填されたキャプシド) を含むシングルゲノムおよびダブルゲノムの両方の集団が含まれる可能性があります。

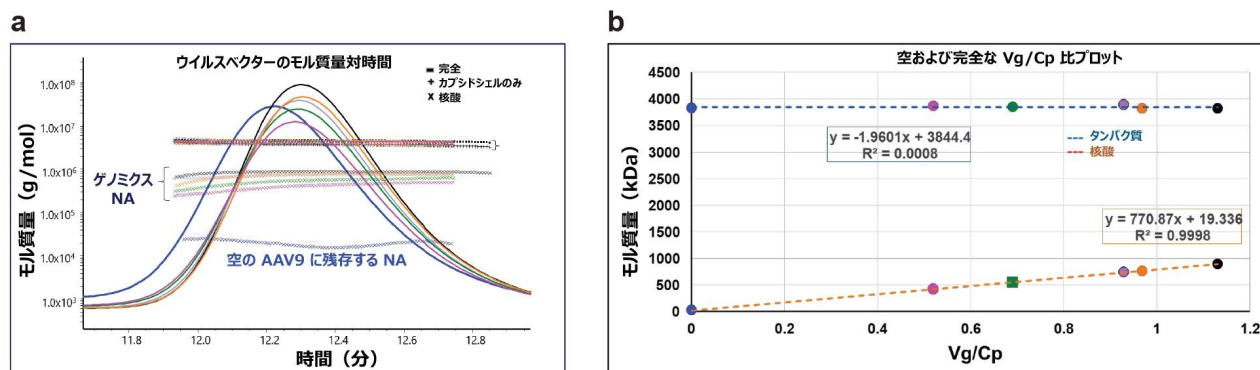


図 5. SEC-MALS に基づく完全な AAV キャプシドと空の AAV キャプシドの区別。a. 規定の比率の AAV9 の空のキャプシドと完全なキャプシド (1: 0 (青色)、1: 1 (ピンク色)、1: 2 (緑色)、1: 5 (紫色)、1: 10 (オレンジ色)、0: 1 (黒色)) を混合して分析しました。ASTRA ソフトウェアでは、AAV9 の完全なキャプシド (-) (キャプシドシェルおよびゲノム)、キャプシドシェルのみ (+)、核酸 (NA) (x) が、モル質量によって区別されます。空のキャプシドおよび完全なキャプシドの実測質量は、それぞれ 3,851 kDa および 4,709 kDa でした。空のキャプシド内の残留核酸および完全なキャプシド内のゲノム核酸の質量は、それぞれ約 20 kDa および約 891 kDa でした<sup>5</sup>。繰り返しのなりますが、過剰充填されたキャプシドの存在により、キャプシドを含む単一の 2.5 kb ゲノムについて予測された値に対して、平均ゲノム質量がわずかに増加する可能性があります。

b. AAV9 の完全なキャプシドと空のキャプシドの混合物の、モル質量と  $vg/cp$  比のプロット。すべての比率にわたって、キャプシドタンパク質シェルの実測質量 (青色の破線) の定数値、および空のキャプシドと完全なキャプシドの比率に依存する  $vg/cp$  (ウイルスゲノム/コートタンパク質) の値に注目してください。Vg/Cp 比 (0.00、0.52、0.69、0.93、0.97、1.13) は、それぞれ 1: 0、1: 1、1: 2、1: 5、1: 10、0: 1 の比に対応します。

## 結論

このアプリケーションノートでは、異なる AAV 血清型を良好に分離し、効率的に MALS 分析を行える GTxResolve Premier BEH SEC 450 Å 2.5 μm カラムの性能について説明しています。サンプル成分は高分離能で分離されたため、モル質量、サイズ、凝集体の組成などの生物物理学的特性を容易に測定することができました。これらの試験では、カラムのポアサイズが、さまざまな AAV サンプルの凝集体、単量体、低分子量不純物を効率的に分画するのに適していることが実証されています。さらに、この試験では、直径 4.6 mm の SEC カラムを大型のフローセル MALS 検出器と組み合わせて使用できることが示されていますが、分離およびサイズの測定においては、直径の大きい (内径 7.8 mm) カラムが最適であると考えられます。最後に、空のキャプシドと完全なキャプシド比の決定、および絶対モル質

量とサイズの迅速な測定を通じて、SEC-MALS を用いて強力な複数特性解析を実施できることが実証されました。

---

## 参考文献

1. Fekete, S., *et al.*, Chromatographic Strategies for the Analytical Characterization of Adeno-Associated Virus Vector-Based Gene Therapy Products. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2023.164: p. 117088.
2. AAV Vectors in Gene Therapy: How Recent Clinical Advances are Unraveling New Potentials? *DelveInsight Blog*, 2022.
3. High-dose AAV gene therapy deaths. *Nature Biotechnology*, 2020.38(8): p. 910–910.
4. Pradhan, S., *et al.*, Viral Aggregation: The Knowns and Unknowns. *Viruses*, 2022.14(2).
5. McIntosh, N.L., *et al.*, Comprehensive Characterization and Quantification of Adeno Associated Vectors by Size Exclusion Chromatography and Multi Angle Light Scattering. *Scientific Reports*, 2021.11(1): p. 3012.
6. Online MALS-QELS (Quasi-Elastic Light Scattering). *Wyatt Technology*.AN7301.
7. Michelle Chen, A.P., Quantifying quality attributes of AAV gene therapy vectors by SEC-UV-MALS-dRI. *Wyatt Technology*.AN1617.
8. Tande, B.M., *et al.*, Viscosimetric, Hydrodynamic, and Conformational Properties of Dendrimers and Dendrons. *Macromolecules*, 2001.34(24): p. 8580–8585.

---

## ソリューション提供製品

ACQUITY UPLC H-Class PLUS Bio システム <<https://www.waters.com/10166246>>

ACQUITY Arc Bio システム <<https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=134966135>>

ACQUITY UPLC チューナブル UV 検出器 <<https://www.waters.com/514228>>

2414 示差屈折率 (RI) 検出器 <[nextgen/jp/ja/products/chromatography/chromatography-detectors/2414-refractive-index-ri-detector.html](https://www.waters.com/nextgen/jp/ja/products/chromatography/chromatography-detectors/2414-refractive-index-ri-detector.html)>

Empower クロマトグラフィデータシステム <<https://www.waters.com/10190669>>

---

720007969JA、2023 年 6 月



© 2024 Waters Corporation. All Rights Reserved.

[利用規約](#) [プライバシーポリシー](#) [商標](#) [キャリア](#) [法的通知およびプライバシー通知](#) [Cookies](#)  
[Cookie 環境設定](#)