

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 28 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	株式会社カネカ バイオテクノロジー開発研究所 創薬基盤技術研究グループ 主任 中石 智之
研究責任者	学校法人東京理科大学 生命医科学研究所 分子生物学研究部門 教授 北村 大介
支援タイプ	ハイリスク挑戦タイプ
研究開発実施期間	平成 26 年 1 月 - 平成 28 年 12 月
研究開発課題	ヒト B 細胞由来の完全ヒト抗体作製技術の実用性検証

1. 研究開発の目的

膜タンパク質抗原に対する抗体を産生するマウス B 細胞を体外で増殖・分化・選択するシーズ技術を、ヒト B 細胞からの抗体取得に応用し、ヒト由来抗体の取得が可能であることを検証する。この方法には、ヒト由来で安全性が高く、ヒトの膜タンパク質抗原に対する抗体が取得できるという優位性がある。さらには、この技術を医薬品として実用的なレベルの抗体が取得できる技術へと発展させるため、(1)完全ヒト抗体取得効率の向上、(2)高親和性ヒト B 細胞の選択系の確立を行い、(3)実用価値の高い抗体医薬品シーズ取得に挑戦する。将来的には、抗体医薬品シーズ提供・探索事業を展開により治療のない難病に苦しむ患者に、安全かつ有効性の高い治療の提供に貢献していくことが研究開発目的である。

2. 研究開発の概要

① 成果

(1)完全ヒト抗体取得効率の向上

2ヶ月以内に重鎖 3 種類、軽鎖 5 種類の抗体遺伝子を取得できた。このうち 4 通りの組合せでヒト抗原への結合を確認できた。解離定数は、約 10^{-7} M であり目標 (10^{-9} M) には達しなかったが、ヒト抗原発現細胞への結合や ADCC 活性については確認できた。

(2)高親和性ヒト B 細胞の選択系の確立

変異導入のための発現ベクターは完成。また、リードヒト B 細胞は取得できた。ヒト B 細胞での検討で、V 領域への変異導入を確認できた (7×10^{-4} /塩基対) が、V 領域への遺伝子変異の誘導率は目標 (10^{-2} /塩基対) には達しなかった。

(3)実用価値の高い抗体医薬品シーズ取得

FAIS (Fas-mediated Ag-specific iGB cell Selection) に用いるフィーダー細胞は完成。GPCR を抗原として FAIS による抗原特異的な B 細胞選択とクローン化を進めた。クローン化途中の B 細胞培養上清の ADCC 活性評価をおこなった結果、ADCC 活性の高い培養上清が確認できた。

研究開発目標	達成度
<p>①解離定数が 10^{-9} M 以下のリード抗体が2ヶ月以内に5個程度得られる完全ヒト抗体取得系の確立</p> <p>②抗体の解離定数が 1/10 以下に向上するようなヒト B 細胞の親和性向上技術の確立</p> <p>③解離定数で 10^{-10} M 以下の抗体医薬品シーズを取得する、<i>in vitro</i> での機能評価の実施</p>	<p>①2ヶ月以内に重鎖3種類、軽鎖5種類の抗体遺伝子を取得できた。このうち4通りの組合せでヒト抗原への結合を確認できた。解離定数は、約 10^{-7} M であり目標 (10^{-9} M) には達しなかったが、ヒト抗原発現細胞への結合や ADCC 活性については確認できた。</p> <p>②変異導入のための発現ベクターは完成。また、リードヒト B 細胞は取得できた。ヒト B 細胞での検討で、V 領域への変異導入を確認できた (7×10^{-4} /塩基対) が、V 領域への遺伝子変異の誘導率は目標 (10^{-2} /塩基対) には達しなかった。</p> <p>③ FAIS (Fas-mediated Ag-specific iGB cell Selection) に用いるフィーダー細胞は完成。GPCR を抗原として FAIS による抗原特異的な B 細胞選択とクローン化を進めた。クローン化途中の B 細胞培養上清の ADCC 活性評価をおこなった結果、ADCC 活性の高い培養上清が確認できた。</p>

②今後の展開

GPCR に対する抗体取得が見込めるので、B 細胞のクローン化を進め、抗体遺伝子取得を試みる。GPCR に対する抗体を取得できたならば、抗体を生産、精製し機能評価を進める。GPCR に対する抗体が取得できれば、調製の難しい抗原に対する革新的な抗体取得技術としてニーズがあると考えられる。結合活性が低いことが想定されるので、*in vitro* でリード B 細胞を親和性成熟させる技術を更に発展させたり、ファージディスプレイにより親和性成熟を行ったりする必要があると考えている。

3. 総合所見

本研究開発課題は、ヒト抗原に対して親和性の問題は残されているものの、ヒト抗原由来の抗体遺伝子を取得できたことについて評価される。

今後は、精製の困難な抗原からの抗体を取得可能とする開発技術の強みを強調し、積極的な外部発表による成果の普及、これまで種々の理由で取得できなかった有望な抗原からの抗体医薬品シーズ取得を実現化する事業化の検討継続を期待する。

※記載の情報は平成29年2月時点の情報です。