

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間評価報告書

研究開発課題名	ゲノム情報科学と機械学習に基づく高機能抗体のデザイン 開発技術に関する研究
代表機関名	国立大学法人東京大学
研究開発代表者名	加藤 洋人
全研究開発期間	平成30年度 ～ 令和4年度（予定）

1. 研究開発成果

本研究開発計画の目的は、腫瘍などの疾患組織に浸潤するB細胞クローンあるいは創薬ターゲット等の特異的抗原を認識するB細胞クローンに関するシングルセル解析などの詳細なレパトアデータを基盤とした情報科学をもとに、抗体医薬品として開発可能な高機能化クローンをアミノ酸配列レベルで推定可能な汎用化情報技術の基盤を開発し、実用レベルに高めることである。研究期間を通して、ゲノム科学と計算科学を基盤とした高機能バイオ医薬品抗体のデザイン開発技術の樹立を狙う。

これまで研究開発計画に沿って以下4項目の研究開発を実施しており、順調に以下のような成果が得られている。

- (1) 腫瘍環境に浸潤する免疫グロブリン・クローンあるいは特異的な創薬ターゲット抗原を認識する免疫グロブリン・クローンの配列情報の取得およびそれらの免疫親和性獲得 (Affinity Maturation) 過程のアミノ酸変異とクローン変化のプロファイリングを進める目的で、継続的にシングルセル免疫ゲノム・シーケンスを実施しており、腫瘍組織に浸潤するB細胞クローンおよび特異的抗原を認識するB細胞クローンに対するデータ取得を進めた。単一細胞レベルでの詳細なレパトアシーケンスによって、免疫親和性獲得過程における重鎖・軽鎖のアミノ酸変異獲得プロセスを高精度に取得している。
- (2) 上記(1)の解析によって得られたレパトアデータを基盤として、腫瘍環境特異的な免疫グロブリン・クローンあるいは抗原特異的な免疫グロブリン・クローンを出来る限り正確に同定し、さらにアミノ酸配列情報に対する計算科学的アプローチによって、それらに特徴的な抗体アミノ酸配列の特性を抽出している。また、特に免疫親和性獲得 (Affinity Maturation) 過程におけるアミノ酸変化に着目した特徴抽出を行うことで、腫瘍特異的クローンや特異的抗原を認識するクローンの特徴をより高次元の情報から抽出する計算科学的アルゴリズムを検討している。これらの解析に基づいて、現在までに一部の免疫グロブリン・クローンについては、高機能化を目指したアミノ酸改変抗体のデザインとその検証を進めている。
- (3) 上記(1)および(2)の研究開発項目によって抽出された免疫グロブリン・クローン、および免疫親和性獲得 (Affinity Maturation) 過程のアミノ酸変化に着目した計算科学的アプロ

一ちによってデザインされたアミノ酸改変抗体について、実際にその発現・精製の一部を実施し、それらの性状を実験データとして解析した。その結果、本研究開発計画によって推定されたアミノ酸置換についての妥当性に関する POC が得られつつある。

- (4) 上記(2)と(3)の研究開発項目でデザインおよび発現精製された抗体分子の機能性の検証について、多角的な実験プロトコルの検討を進めている。具体的には、発現系における抗体分子の発現量の評価、抗体分子の種々のがん細胞に対する結合性の評価、併せて特異的抗原に対する結合性の評価等の実験手法を検討して樹立した。腫瘍環境特異的免疫グロブリン・クローンの一部については、これらの評価系を実際実施しており、今後は出来る限り多くのアミノ酸改変抗体についての評価を進め、上記(2)の研究開発へと還元することによって、計算科学アルゴリズムの洗練化を狙う。

以上のように、研究開発計画に沿った研究開発が着実に実施され順調な進捗が得られていると考えられる。今後の発展的な研究展開によって、研究目標の達成を目指したい。

2. 総合評価

- ・総合的に期待通りの進捗と成果が得られている。

【評価コメント】

ゲノム科学と計算科学を基盤とした高機能バイオ医薬品抗体デザイン開発技術の樹立に向け、ヒト腫瘍等に対する免疫グロブリンのレパトア解析、抗体高機能化に向けた計算科学の実施、改変抗体の作製まで、着実な成果が得られている。今後、抗体高機能化につながるアルゴリズムが開発され、医療上で有用な抗体作成に多大な貢献をもたらす研究として期待する。

現在ターゲットとしている抗体のさらなる高機能化を目指し、デザインした抗体の多角的機能性評価に重点を置き、創薬基盤推進研究として目的としている計算科学アルゴリズムの洗練化に結びつけること。そのために、特異的抗原物質に対する結合性の評価について専門家の協力も取り入れて進めること。さらに、本デザイン開発技術の将来展開に向け、必要かつ十分な知財出願をするとともに、抗体医薬が期待される臨床現場のニーズも踏まえ、ユニバーサルなデザイン開発技術につながる道筋を明らかにしておくこと。

以上