

日本医療研究開発機構 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業
「先進的医療機器・システム等開発プロジェクト」
事後評価報告書

公開

I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 各種抗体の抗原親和性モニターによる診断・治療一体化アレルギー免疫療法の有効性向上の治療戦略研究

(英語) Studies on the improvement of allergy immunotherapy by antigen-specific affinity monitoring of immunoglobulin isotypes from the diagnosis through to the end of therapy

(プログラム名) 先進的医療機器・システム等開発プロジェクト

実施期間: 令和1年8月30日～令和6年3月31日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 鈴木 宏一

(英語) Koichi Suzuki

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 鈴木 宏一 応用酵素医学研究所株式会社・代表取締役社長

(英語) Applied Medical Research Corporation, President

II 補助事業の概要

(研究開発の背景と目的)

世界の先進国では、乳幼児の 5-10%が食物アレルギーに罹患し、その後アトピー性皮膚炎、気管支喘息、花粉症等のアレルギーマーチに進展するケースが多く、国民 3 人に一人は何らかのアレルギーに罹患していることからアレルギーは国民病として位置付けられ、我が国では H26 年アレルギー疾患対策基本法が制定され、対策が講じられようとしている。生後最初に罹患するアレルギーが食物アレルギーで、かつては自然寛解するとされていたが寛解困難例が増加し、患者は長期の除去食を強いられ常にアナフィラキシー のリスクをかかえる現状にある。本プロジェクトの開発目的は、アレルギー、アナフィラキシーの診断精度と、アレルギー免疫療法モニターの精度を向上させることで、臨床症状と医師の勘に頼る診断と治療から、定量的バイオマーカー (BM) による論理的判断を実現する医療機器を開発して、診断・治療を一体化したアレルギーの医療革命を進展させることを目的とする。

(現状での課題)

① アレルギー診断上の課題：アレルギーの多くが IgE 抗体依存性であることから、世界では抗原特異的 IgE 抗体価 (濃度) 測定が診断に使用されているが、この IgE 抗体濃度は抗原感作の有無の指標であってもアレルギーの発症や重症度を反映するものではない。具体的には、極低濃度の IgE 値であっても強いアナフィラキシーを発症する患者や、高濃度 IgE 値でも無症状であったりすることから、国際アレルギー学会では IgE 濃度測定は、アレルギー診断の参考値として取り扱い、確定診断にはアレルゲン経口負荷試験を推奨している。しかし負荷試験は、アレルギー症状を引き起こして患者に苦痛を与えるだけでなく、時に生命を脅かすアナフィラキシーショックを引き起こすことから、アレルゲン負荷試験に代わってより診断精度の高いアレルギー発症診断 BM の開発が切望されている。

② アレルギー治療上の課題：現時点で広く認められている有効なアレルギー根治療法はないが、試行されている療法が抗原の持続投与による免疫療法である。但し治療効果を判定する BM が無く、IgE 抗体量測定は治療効果の判定は困難で、そのため治療法の改良も進んでいない。治療が進むと患者は脱感作状態を経て耐性獲得 (免疫寛容) 状態になるが、この脱感作と耐性獲得を鑑別する方法は知られていない。さらに現状の抗原持続投与の免疫療法には応答者と不応答者が存在しており、長期の苦痛を伴うこの治療には、予め応答者と不応答者を予測選別する検査が求められている。

(課題解決方法)

以上のアレルギー診断と治療における課題は、現行の IgE 抗体価測定が、IgE 抗体の定常領域を認識する二次抗体で抗体「量」のみを測定して、本来の IgE 抗体機能として備わっている IgE 抗体の「質」としての抗原捕捉力 (抗原結合親和性、Binding-Avidity) を測定していないところに原因がある。これまで体内のポリクローナル抗体の Binding-Avidity を定量測定する方法がなかったが、本プロジェクトチームはポリクローナル抗体の Binding-Avidity を、DCP (densely carboxylated Protein) マイクロアレイ上に固相化した抗原と、これに添加する検体に可溶性抗原を種々の濃度添加して、抗原・抗体反応を実施することで生じる固相化抗原と可能性抗原間の競合的結合阻害反応から、抗原捕捉力を定量測定できることを発見した。具体的には、反応液の洗浄後のマイクロアレイ上の抗体価から得られる IC₅₀ 値で、抗原捕捉力を定量評価する方法で特許出願している。以上の結果から IgE 抗体「量」× 抗原捕捉力「質」：Binding-Avidity (1/IC₅₀) から成る新規 BM の抗原結合親和性抗体価が創出された。抗原結合親和性抗体価は感作では無く、アレルギー発症のパラメータであることから、上記の診断と治療上の課題を全て解決して、「診断と治療の一体化」によるコンパニオン治療戦略研究が推進できる。本プロジェクトでは、抗原結合親和性抗体価を新たな BM として、診断から治療までを一体化してモニターする医療機器の開発とその自動解析化、関連の解析ソフト開発を達成する。

(課題解決研究開発項目)

課題解決に向けて以下の 6 項目を実施した。研究開発項目 1: 抗原結合親和性 (Binding-Avidity) 「IC₅₀ 値」測

定基盤技術の確立、自動測定試作装置と算出ソフト開発。 **研究開発項目 2:** IgG4、IgG1 除去前処理操作と、これに続く IgE の IC₅₀ 値測定の自動化試作装置の開発。 **研究開発項目 3:** 鶏卵、牛乳、小麦アレルギー経口減感作療法実施者の検体を用いたデータ収集。 **研究開発項目 4:** 試作機の実装性の検証と体外診断用医療機器登録申請のための準備。 **研究開発項目 5:** 新型コロナワクチン接種者、ウイルス感染者の抗原結合親和性抗体価測定による感染防御能診断の実用化。 **研究開発項目 6:** 抗原結合親和性抗体価の診断性能向上のため、機械学習を利用した予測精度の向上。

(研究成果)

研究開発項目 1: 抗原結合親和性 (Binding-Avidity) 「IC₅₀ 値」測定基盤技術の確立、自動測定試作装置と算出ソフトが開発され、大量の検体にも対応可能と確認された。この方法を食物アレルギー確定診断として実施する経口食物負荷試験前の Gateway 精密検査として負荷試験前に実施して、食物アレルギー発症因子パラメーターの抗原結合親和性抗体価 (抗体量 × Binding-Avidity) を縦軸に、発症因子と発症抑制因子の量比として IgE/IgG4 を横軸に 2 次元表記することで、従来の IgE 抗体量による統計学的有意差評価から、アレルギー発症の陽性/陰性の個別化評価を可能にする画期的な診断法として完成した。

研究開発項目 2: IgG4、IgG1 除去前処理操作と、これに続く IgE の IC₅₀ 値測定の自動化試作装置の開発。食物アレルギーの治療として実施されている経口免疫療法が進むにつれて、IgG1 と IgG4 が徐々に増加する。IgE の抗原認識エピトープと IgG1 と IgG4 の抗原認識エピトープが類似しているため、IgE 抗体の抗原結合親和性 (1/IC₅₀) に影響を与える。そのため、増加した IgG1 と IgG4 を除去した後で IgE 抗体の抗原結合親和性を測定することで、これまで困難とされていた免疫療法での脱感作と免疫寛容の鑑別診断が可能になることが判明した。

研究開発項目 3: 免疫療法開始後に治療効果判定のため経口負荷試験を実施するが、従来の IgE 抗体価測定だけでは、実施者の現状の把握が困難であったが、発症因子の抗原結合親和性抗体価と発症因子と抑制因子量比から成る二次元表記では、患者個々のアレルギー発症の陽性/陰性が個別化して評価できることから、これまでの病状把握精度を飛躍的に改善することが確認された。

研究開発項目 4: 試作機の実装性の検証と体外診断用医療機器登録申請のための準備。抗原結合親和性 (Binding-Avidity) 「IC₅₀ 値」測定自動測定試作装置の実装性が確認された。PMDA の事前面談から、体外診断用医療機器登録申請に向けた的確な助言を受けた。

研究開発項目 5: 新型コロナワクチン接種者、ウイルス感染者の抗原結合親和性抗体価測定による感染防御能診断の実用化。SARS-CoV-2 コロナワクチン接種者に誘導された IgG 抗体の抗原結合親和性が、ウイルス感染防御能と極めて強く相関することが判明して、コロナワクチン接種者、ウイルス感染者の抗原結合親和性抗体価測定による感染防御能診断の実用化が可能と判定された。さらに感染患者の IgG 抗原結合親和性抗体価が、患者の重症度予後を示すこと、退院時の患者予後を正確に示すこと等が明らかになった。

研究開発項目 6: 抗原結合親和性抗体価の診断性能向上のため、機械学習を利用した予測精度の向上。血液検査としての抗原結合親和性抗体価と各種臨床データを機械学習させて、交絡因子を検索し、アレルギーの発症に係わる重要な交絡因子を見出して、抗原特異的 IgE 抗体価のアレルギー予測診断の精度を上げるシステムを構築した。現時点では、食物アレルギーの確定診断に実施されている経口負荷試験前の Gateway 精密検査として、血液検査から精度の高い発症予測とアナフィラキシーの発症リスクを判断できることが判明した。このシステムを用いることにより、これまでアレルギー専門医の在籍する病院でしかアレルギーの確定診断ができなかったが、一般の病院や開業医でも本システムの支援を活用することにより、経口食物負荷試験前に結果を予測することが可能になり、予めリスクの高い患者の選別が可能となった。またこのシステムを食物負荷試験結果の予測に用いることで、予想外のアナフィラキシーの発症者の出現を少なくして、安全に実施が可能になると推定している。

(事業化計画)

上記のように、従来の抗体「量」測定に代わって、抗原結合親和性抗体価測定が、アレルギーの発症を正確に示すパラメーターとして、上記の診断と治療上の課題を全て解決する BM として極めて重要であることが確認され

た。上記の抗体価の診断性能を向上させる医療機器開発は、アレルギー領域に留まらず、抗体価測定が病態把握に必須となっている感染症領域、自己免疫疾患、癌の免疫療法等へ幅広く拡大・応用できると期待される。喫緊の課題例では、ワクチン接種で誘導された抗体や、ウイルス感染者に誘導された抗体の感染防御能の評価に、この抗原結合親和性測定が極めて有効であることが明らかになった。事業化計画では、国内外に幅広いネットワークを持つ企業と提携して事業を展開する計画が進んでいる。

Outline of Project

(Background and purpose)

This project aims to improve the accuracy of diagnosis of allergy and anaphylaxis and the accuracy of allergy immunotherapy monitors to develop medical devices that enable logical decisions based on quantitative biomarkers (BM).

(Current issues)

Issues in allergy diagnosis: Since most allergies are IgE antibody-dependent, antigen-specific IgE antibody titers (concentrations) are used for diagnosis in the world. However, IgE antibody concentration is an indicator of the presence or absence of antigen sensitization, but does not reflect the onset or severity of allergy.

In immunotherapy for treatment, there is no BM to determine the efficacy of treatment. In addition, there is no method to distinguish between desensitization and tolerance.

(Problem Solution)

The above issues in allergy diagnosis and treatment are caused by the fact that the current IgE antibody titer assay measures only the “quantity” of antibody and does not measure the “quality” of IgE antibodies (antigen Binding-Avidity). In this project, we will develop a medical device that monitors antigen Binding-Avidity titer as a new BM.

(Research Results) The following six items were implemented to resolve the issues.

Item 1: Establishment of method of antigen Binding-Avidity “IC₅₀ value,” and the development of an automated measurement prototype device and calculation software. By using two-dimensional notation with antigen binding-avidity titer (antibody amount × Binding-Avidity) on the vertical axis and IgE/IgG4 on the horizontal axis as the ratio of the amount of pathogenic factor and inhibitory factor, individualized evaluation of positive/negative allergy onset were revealed. This is an epoch-making diagnostic method.

Item 2: Development of an automated prototype device for pretreatment of IgG4 and IgG1 removal and subsequent measurement of IC₅₀ values of IgE, which will enable differential diagnosis between desensitization and immune tolerance in immunotherapy, which has been considered difficult.

Item 3: For immunotherapy monitoring, two-dimensional notation consisting of antigen binding-avidity titer and the ratio of IgE/IgG4 enables individualized evaluation of positive/negative symptoms of allergy in each patient, dramatically improving the accuracy of the understanding of the disease condition.

Item 4: The feasibility of an automated prototype device for measuring antigen Binding-Avidity “IC₅₀ values” was confirmed.

Item 5: Prospects for the practical application of diagnosing the ability to protect against infection by measuring antigen Binding-Avidity titers in persons vaccinated against new coronavirus and infected with the virus were clarified.

Item 6: To improve the diagnostic performance of antigen Binding-Avidity titers, prediction accuracy was improved using machine learning. We constructed a system to improve the accuracy of allergy prediction diagnosis by using machine learning of antigen Binding-Avidity titer and various clinical data to search for confounding factors and find important confounding factors related to the onset of allergy.

(Commercialization plan)

As described above, it was confirmed that antigen Binding-Avidity titer is extremely important as a BM that accurately indicates the onset of allergy, replacing the conventional antibody “quantity” measurement. The

development of medical devices to improve the diagnostic performance of antibody titer as described above is expected to be widely expanded and applied not only to the allergy field but also to infectious diseases, autoimmune diseases, and cancer immunotherapy, for which antibody titer measurement is indispensable in understanding the pathophysiology.