

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：Claudin を標的とした創薬基盤技術の開発
2. 研究開発代表者： 深澤 征義（国立感染症研究所細胞化学部）
3. 研究開発の成果

- (a) CL-1 を標的とした創薬基盤技術の確立

これまでにマウス抗ヒト CL-1 モノクローナル抗体（4 クローン）の創製に成功、エピトープを同定、*in vitro* および *in vivo* C 型肝炎ウイルス感染防御活性を有することを見出し、CL-1 を標的とした感染防御抗体の創出に初めて成功した。さらに、ヒトキメラ抗体を創製し、本キメラ抗体がマウス抗体と同等の感染防御活性を有することを見出している。当該成果を基に、国内・PCT 出願を行った（特願 2013-038059; PCT/JP2013/006602）。また、ヒトキメラ IgG1 抗体が抗体依存性細胞傷害活性および *xenograft* モデルにおいて抗腫瘍活性を有することを見出した。さらに、マウス抗体を Merck Millipore および和光純薬株式会社に試薬としてライセンスアウトした。

- (b) CL-4 を標的とした創薬基盤技術の確立

これまでに少なくとも 11 クローンのラット抗ヒト CL-4 モノクローナル抗体の創製に成功、*in vitro* および *in vivo* 抗腫瘍活性を有するクローンを見出した。本抗体は腫瘍組織特異的な蓄積性を示していた。さらに、ヒトキメラ化することで抗腫瘍活性が増大していた。当該成果の一部について国内出願を実施（特願 2013-40211）、実施例を追加し PCT 出願を行った（PCT/JP2014/001039）。さらに、ラット抗体について、和光純薬株式会社に試薬としてのライセンスアウトに向けた協議を進めている。

- (c) CL-5 を標的とした創薬基盤技術の確立

免疫抗体ライブラリ（CL-5 提示 BV を免疫した gp64 トランスジェニックマウスから作製）を用いて、1000 クローン以上のスクリーニングを実施し、CL-5 結合性 scFv ファージクローンを 2 クローン単離した。一方、CL-5 発現ベクター免疫ラットから、B 細胞を単離、常法に従い CL-5 抗体作製を試みたものの、CL-5 産生クローンの取得には至らなかった。そこで、DNA 免疫用発現ベクターの最適化、コムギ胚芽無細胞系を利用した抗原タンパク質精製法確立に着手し、ニワトリ抗体作製技術を有する企業との連携に向けた協議を開始した。また、平成 26 年度評価委員（書面審査）によるコメントを踏まえ、本研究班の研究資源の選択と集中を実施するべく、CL-1, -2, -4 binder の創製に注力を注いだため、CL-5 binder の創製に関してはスピニアウトプロジェクト（大学発新産業創出拠点プロジェクト（START）（平成 26～28 年度）, 課題名：革新的血液脳関門制御技術の開発（代表者：近藤昌夫））にて継続し推進している。

- (d) タンパク質 X を標的とした創薬基盤技術の確立

平成 24 年度ヒアリング審査および P0 とのディスカッションを踏まえ、平成 25 年度より膜タンパク質 X に対する抗体の作製を試み、細胞外領域を認識する抗膜タンパク質 X 抗体の取得に世界で初めて成功（3 クローン樹立）、結合特異性、エピトープ、バリア制御活性、抗腫瘍活性解析を実施した。現在、当該データを基に、特許出願準備をしている（大阪大学整理番号 K20140199）。

4. その他

特記なし