

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業
(英語) Basic Science Platform Technology Program for Innovative Biological
Medicine

研究開発課題名： (日本語) 細胞内がん抗原を標的とする T 細胞受容体様抗体の効率的取得法の開発
(英語) Development of the methods for high-performance isolation of T-cell
receptor (TCR) like antibodies against intracellularly expressing tumor
antigens

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人富山大学 大学院理工学研究部(工学) 教授 磯部 正治
所属 役職 氏名： (英語) Masaharu Isobe, Professor, Graduate School of Science and Engineering
for Research, University of Toyama

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) TCR 様抗体クローン並びに有用抗体の単離、抗体性能評価
開発課題名： (英語) Isolation and performance evaluation of both TCR-like antibody and
useful antibody clones

研究開発分担者 (日本語) 大学院理工学研究部(工学) 教授 黒澤 信幸
所属 役職 氏名： (英語) Nobuyuki Kurosawa, Professor, Graduate School of Science and Engineering
for Research

分担研究 (日本語) 抗体エンジニアリングと抗体性能評価
開発課題名： (英語) Antibody engineering and performance evaluation of antibodies

研究開発分担者 (日本語) 第一三共株式会社研究開発本部モダリティ研究所 所長 高橋 亘
所属 役職 氏名： (英語) Tohru Takahashi, Director, The Modality Research Laboratories,
Daiichi-Sankyo Company, Limited

分担研究 (日本語) 抗体エンジニアリングと抗体性能評価
開発課題名: (英語) Antibody engineering and performance evaluation of antibodies

研究開発分担者 (日本語) 第一三共株式会社研究開発本部モダリティ研究所 グループ長 長谷川 淳
所属 役職 氏名: (英語) Jun Hasegawa, Group Leader, The Modality Research Laboratories,
Daiichi-Sankyo Company, Limited

分担研究 (日本語) 抗体エンジニアリングと抗体性能評価
開発課題名: (英語) Antibody engineering and performance evaluation of antibodies

研究開発分担者 (日本語) 第一三共株式会社研究開発本部モダリティ研究所 主任研究員 椎名 哲生 所
属 役職 氏名: (英語) Tetsuo Shiina, Principal investigator, The Modality Research
Laboratories, Daiichi-Sankyo Company, Limited

分担研究 (日本語) 抗体エンジニアリングと抗体性能評価
開発課題名: (英語) Antibody engineering and performance evaluation of antibodies

研究開発分担者 (日本語) 第一三共株式会社研究開発本部モダリティ研究所 研究員 中村 健介 所
属 役職 氏名: (英語) Kensuke Nakamura, Researcher, The Modality Research Laboratories,
Daiichi-Sankyo Company, Limited

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

磯部正治教授（富山大学大学院理工学研究部）らのグループでは、がん細胞の細胞内で発現する、がん（関連）抗原などに由来する抗原ペプチドと MHC クラス I の複合体を認識する T 細胞受容体 (TCR) 様モノクローナル抗体の、確実かつ迅速な単離技術を開発した。FACS-サブトラクションスクリーニング法と命名した、抗原に特異的な TCR 様抗体産生細胞の新規同定法を用いて、二種類の抗原、抗原 A・HLA-A*2402 複合体ならびに抗原 B・HLA-A*0201 複合体を認識する TCR 様抗体の取得をそれぞれ進めた。それぞれの抗原に反応する多数の抗体クローンを取得し、各々の抗体クローンの特異性や親和性などについて性能評価を行った。その結果、どちらの抗原においても、それぞれ高い特異性と親和性を示す TCR 様抗体クローンの取得に成功した。これらの結果は、本抗体単離システムが、従来法によって取得が極めて困難であると考えられてきた TCR 様抗体の取得に、非常に有用であることを示している。

また、TCR 様抗体を用いた治療用抗体の開発に繋げるため、高橋亘 モダリティ研究所所長（第一三共株式会社）らのグループと共に、治療用抗体開発に必要な抗体エンジニアリング手法を確立した。

Prof. Masaharu Isobe (University of Toyama Graduate School of Science and Engineering for Research) and his group have succeeded in developing a system for a reliable and rapid isolation of T cell receptor (TCR) -like monoclonal antibodies which recognize a complex of MHC class I and antigen peptide. These peptides were derived from cancer (related) antigens expressed within the cancer cells. By using the novel technique named FACS-subtraction method to identify antigen-specific TCR-like antibody producing cells, isolation of monoclonal antibodies against two kinds of antigens, antigen A · HLA-A*2402 complex and antigen B · HLA-A*0201 complex were conducted.

A large number of antibody clones reacting with each antigen were obtained and the performance and specificity of each antibody clone were evaluated. As a result, we have succeeded in obtaining TCR-like antibody clones showing high specificity and affinity for both antigens. These results indicate that the present antibody isolation system is very useful for obtaining TCR-like antibodies which have been thought to be extremely difficult to obtain by conventional methods.

In order to lead to the development of therapeutic antibodies using TCR-like antibodies, we established an antibody engineering method necessary for development of therapeutic antibodies, together with the group of Dr. Tohru Takahashi, Director of Modality Research Laboratories (Daiichi Sankyo Co., Ltd.).

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Kurosawa N, Wakata Y, Inobe T, Kitamura H, Yoshioka M, Matsuzawa S, Kishi Y, Isobe M. Novel method for the high-throughput production of phosphorylation site-specific monoclonal antibodies. Scientific Reports 2016, 6, Article number: 25174

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. テンプレートスイッチ反応と懸垂液滴アレイ式磁気ビーズ反応法を用いた抗体 cDNA 迅速合成システムの開発, ポスター発表, 松原悠紀, 黒澤信幸, 磯部正治, 第 68 回日本生物工学会, 2016/9/30, 国内
2. 形質細胞内発現抗体を利用した抗原特異的モノクローナル抗体新規単離法(FIXAA)の開発, ポスター発表, 塚本薫, 黒澤信幸, 磯部正治, 第 68 回日本生物工学会, 2016/9/30, 国内
3. 取得困難な修飾部位特異的モノクローナル抗体の新規効率的作製法の開発, ポスター発表, 藤聡志, 黒澤信幸, 磯部正治, 第 68 回日本生物工学会, 2016/9/30, 国内

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当無し

- (4) 特許出願

国際出願 : PCT/JP2016/073664