

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) 医療分野研究成果展開事業  
産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-MS)  
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer  
ACceleration Transformative research for Medical innovation (ACT-MS)
- 研究開発課題名：(日本語) ヒト腸内細菌叢改善のためのヒト化 IgA 抗体医薬の開発  
(英語) Development of oral humanized IgA antibody drug for the treatment of gut dysbiosis
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名：(日本語) 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 教授 新藏 礼子  
(英語) Nara Institute of Science and Technology,  
Graduate School of Biological Sciences,  
Professor, Reiko Shinkura
- 実施期間：平成 28 年 10 月 25 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 開発課題名：(日本語) ヒト腸内細菌叢改善のためのヒト化 IgA 抗体医薬の開発  
(英語) Development of oral humanized IgA antibody drug for the treatment of gut dysbiosis
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名：(日本語) 第一三共株式会社 モダリティ研究所 所長 高橋 亘  
(英語) Daiichi Sankyo Co. LTD.,  
Modality Research Laboratories,  
Vice President, Tohru Takahashi

## II. 成果の概要（総括研究報告）

高橋 亘チームリーダー（第一三共株式会社）らのグループとともに、ヒト腸内細菌叢改善のための経口ヒト化 IgA 抗体の開発を行っている。今年度は以下の4つのマイルストーンについてほぼ達成する研究成果を得た。

1. 開発すべき抗体の剤型は IgG ではなく IgA 多量体である。大腸菌への結合力と増殖抑制効果は IgA 多量体が IgG より優れていた。
2. マウス W27 IgA 抗体はヒトの腸内細菌に結合する能力がある。フローサイトメトリーにより W27 抗体がヒト便中の腸内細菌に結合することを確認した。
3. ヒト化 W27 IgA 抗体の *in vivo* 効果を確認するマウス dysbiosis モデルを構築した。W27 抗体の標的分子を持つ大腸菌を含む細菌群 (*Enterobacteriaceae*) が便中で有意に増加するモデルマウスの系を立ち上げた。
4. ヒト化 W27 IgA 抗体の候補を得た。 *In silico* での設計と、抗原分子に対する affinity によるスクリーニングから、ヒトキメラ IgG 抗体と同等の抗原結合能を有するヒト化 W27 抗体の可変領域アミノ酸配列を得た。

### 英文

In collaboration with Daiichi Sankyo (A research group of Dr. Toru Takahashi), we have achieved our objectives for a project 'Development of oral humanized IgA antibody drug for the treatment of gut dysbiosis'.

1. We showed that W27 IgA polymer, but not W27 chimeric IgG, was suitable for oral antibody drug, because IgA polymer had stronger activities both in binding and growth inhibition against *E. coli*.
2. We confirmed that W27 mouse IgA could bind to human gut microbiota.
3. We have set up a mouse 'dysbiosis' model in which *Enterobacteriaceae* (including *E. coli*) increases in their feces.
4. We have designed and manufactured the humanized W27 antibody that shows the comparable affinity to chimeric W27 IgG antibody against W27-epitope peptide.

## 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 2 件、国際誌 1 件）

1. Okai S, Usui F, Ohta M, Mori H, Kurokawa K, Matsumoto S, Kato T, Miyauchi E, Ohno H, Shinkura R. Intestinal IgA as a modulator of the gut microbiota. *Gut Microbes*. 2017 Apr 6:1-7. doi: 10.1080/19490976.2017.1310357.
2. 岡井晋作, 新藏礼子. 高親和性モノクローナル IgA はマウスの腸内細菌叢を改善し大腸炎を予防する. 実験医学 2016, 34(19), 3185-3188.
3. 新藏礼子, 他共著. '微生物と人類の共存' をゲノムの視点から. 生物の科学 2016, 71(1), 77-85.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 腸管 IgA 抗体による腸内細菌制御-IgA 抗体を飲んで、腸内細菌叢を改善-, 招待講演, 新藏礼子, 第35回サイトプロテクション研究会, 2017/3/10, 国内
2. 腸管 IgA 抗体による腸内細菌制御-IgA 抗体を飲んで、腸内細菌叢を改善-, 招待講演, 新藏礼子, 金沢大学超然プロジェクトセミナー, 2017/2/28, 国内
3. Intestinal IgA as a modulator of the gut microbiota, 招待講演, 新藏礼子, ゲノム先進シンポジウム, 2017/1/10, 国内 (国際会議)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 腸管 IgA 抗体による腸内細菌制御 -IgA 抗体を飲んで、腸内細菌叢を改善-, 東京, 新藏礼子, ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ主催 食品機能性と腸内細菌制御による予防・治療へ, 2016/12/15, 国内
2. 腸管 IgA 抗体による腸内細菌選別機構 -IgA 抗体を飲んで、腸内細菌叢を改善-, 東京, 新藏礼子, 奈良先端大東京フォーラム, 2016/11/18, 国内

(4) 特許出願

【 該当： 無 】