

報道関係者各位

鳥取大学医学部  
令和6年11月6日**ラムダ型完全ヒト抗体産生マウスの作製に成功  
～新規抗体医薬品シーズの探索に期待～**

日頃より、鳥取大学医学部の教育・研究活動へのご理解・ご協力をいただき、誠にありがとうございます。

このたび、鳥取大学医学部生命科学科染色体医工学講座/染色体工学研究センターの香月康宏教授および鳥取大学大学院医学系研究科の大学院生・下谷和人らの研究グループは、独自の染色体工学技術を用いてラムダ型完全ヒト抗体を産生する新たなヒト抗体産生マウスの作製に成功しましたのでお知らせいたします。

ヒトが産生する抗体は軽鎖の違いによってカッパ( $\kappa$ )型抗体とラムダ( $\lambda$ )型抗体があり、それぞれに結合特異性が異なることが示唆されています。Mb(メガベース)サイズの長大な遺伝子領域の導入が可能な独自の染色体導入技術によって、これまでにカッパ型完全ヒト抗体産生マウスが作製され、抗体医薬品シーズの探索に用いられています。しかし、ラムダ型完全ヒト抗体産生マウスは作製されていませんでした。本研究グループは、カッパ型完全ヒト抗体産生マウスと同様の手法を用いて、ラムダ型完全ヒト抗体産生マウスの作製に成功しました。

このマウスはヒト生体内と同様に多様なラムダ型ヒト抗体を生み出し、目的の抗原に特異的な抗体の産生誘導が可能であることが明らかになりました。

本研究で作製されたラムダ型完全ヒト抗体産生マウスは、これまでにない特徴を持つ抗体医薬品開発における重要なプラットフォームとなることが期待されます。

本研究成果は、2024年10月25日に「iScience」のオンライン版で公開されました。

つきましては、下記のとおり記者説明会を開催しますので、取材についてご理解とご協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。なお、研究の詳細については別紙をご覧ください。

記

**【記者説明会】**

- ◆日 時:令和6年11月12日(火) 11:00～
- ◆場 所:鳥取大学医学部附属病院 会議室2 (第二中央診療棟2階)
- ◆出席者:鳥取大学医学部生命科学科染色体医工学講座／

鳥取大学染色体工学研究センター 教授 香月 康宏

**【お問い合わせ先】**

【研究について】	【取材について】
<p>鳥取大学 医学部 生命科学科 染色体医工学講座／ 染色体工学研究センター 教授 香月 康宏(カヅキ ヤスヒロ) TEL:0859-38-6219 E-mail:kazuki@tottori-u.ac.jp</p>	<p>鳥取大学米子地区事務部総務課広報係  TEL:0859-38-7037 FAX:0859-38-7029 E-mail: me-kouhou@adm.tottori-u.ac.jp</p>

## ポイント

- ヒトが産生する抗体にはカッパ（ $\kappa$ ）型抗体とラムダ（ $\lambda$ ）型抗体があります。
- これまでに私たちは独自の染色体工学技術を用いて、カッパ型完全ヒト抗体遺伝子全長を保持するマウス（TC-mAb マウス）の作製を行ってきました。
- しかし、ラムダ型完全ヒト抗体遺伝子全長を保持するマウスはこれまでに作製されていませんでした。
- 本研究では、ヒト抗体重鎖遺伝子全長、ラムダ軽鎖遺伝子全長をマウスに導入することで、ラムダ型完全ヒト抗体産生マウスを作製しました。
- 本ヒト抗体産生マウスは、抗原特異的な抗体産生誘導が十分に行われることから、新たな抗体医薬品の創出に役立つことが期待されます。

本成果は、以下の事業の支援を受けて実施しました。

- ・ AMED 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業「染色体工学技術を用いたヒト抗体産生ラットの作製」（研究開発代表者：香月康宏）
- ・ JST 戦略的創造研究推進事業（CREST）「ヒト／マウス人工染色体を用いたゲノムライティングと応用」（研究開発代表者：香月康宏）
- ・ AMED 生命科学・創薬研究支援基盤事業（BINDS）「染色体工学技術を用いたヒト化モデル動物・細胞による創薬支援」（補助事業代表者：香月康宏）
- ・ AMED 革新的先端研究開発支援事業 LEAP「デザイン染色体による免疫系ヒト化動物の創成と創薬応用」（研究開発代表者：香月康宏）

## <研究の背景と経緯>

抗体<sup>注1)</sup>は抗原に対して特異的に結合することができるため、効果が高く、副作用の少ない医薬品として、これまで自己免疫疾患やがん、アレルギーなどの分野で広く使用されています。近年では感染症分野においても抗体医薬品が注目されており、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対して、複数の抗体医薬品を組み合わせたカクテル療法が話題になりました。

抗体医薬品は従来、マウス等の齧歯類から取得された抗体を用いて作製されてきました。しかし、それらをヒトに投与する際には免疫原性<sup>注3)</sup>が問題となります。そこで、様々な企業やアカデミアから、ヒト抗体遺伝子を組み込んだ遺伝子改変マウスが作られ、そのマウスからヒト抗体を得る方法が用いられてきました。

ヒトが産生する抗体には、軽鎖がカッパ（ $\kappa$ ）軽鎖で構成されるカッパ型抗体とラムダ（ $\lambda$ ）軽鎖で構成されるラムダ型抗体の2種類があり、ヒトでは一般的に、カッパ型抗体とラムダ型抗体はおよそ6:4の割合で血中に存在します。これまでの抗体医薬品開発では主にカッパ型抗体が利用されてきましたが、近年の研究でカッパ型抗体とラムダ型抗体は異なる抗原特異性<sup>注2)</sup>を持つ傾向があることが報告されています。よって、カッパ型抗体だけでなくラムダ型抗体の抗体医薬品開発ツールの充実も非常に重要です。

本研究グループではこれまでに独自のトランスクロモソミック（TC）技術によりヒト抗体重鎖遺伝子、カッパ軽鎖遺伝子それぞれの全長が導入された完全ヒト抗体産生マウスが作製されてきました。しかし、ラムダ型完全ヒト抗体産生マウスは作製されていませんでした。

## ＜研究の内容＞

本研究では、マウス人工染色体（MAC）に、ヒト 14 番染色体上の重鎖抗体遺伝子全長（IGH: 1.8Mb）とヒト 22 番染色体上のラムダ軽鎖抗体遺伝子全長（IGL: 2.2Mb）を搭載した人工染色体（IGHL-NAC）を作製しました。さらに、この IGH-NAC を内在の抗体遺伝子が破壊されたマウスに導入することで、ラムダ型完全ヒト抗体を産生するマウスの作製に成功しました（IGHL マウスと命名）（図 1）。染色体解析の結果、IGHL-NAC は世代を経ても安定に他のマウス染色体と独立して IGHL マウス内で保持されることがわかりました（図 2）。さらに、IGHL マウスに抗原を投与（免疫）した結果、投与抗原に特異的に結合する IgG 抗体<sup>注4)</sup>の上昇が観察されました。さらに、抗体の多様性をレパトア解析<sup>注5)</sup>により調べた結果、IGHL マウスの産生抗体ではヒトでみられるような多様性が形成されていることがわかりました。また、抗体の親和性成熟<sup>注6)</sup>において重要な体細胞超変異を調べた結果、重鎖、ラムダ軽鎖のどちらにおいても免疫された IGHL マウスに多くの変異が起こっていることが明らかとなりました（図 3）。

これらのことから、本研究で作製された IGHL マウスは十分な免疫応答を引き起こすことができ、ラムダ型抗体医薬品シーズの創出に有用なツールとして活用されることが期待されます。

## ＜今後の展開＞

これまでの研究により、カッパ型抗体とラムダ型抗体はそれぞれ異なる抗原に特異的に結合しやすいことが報告されています。しかし、現在承認されている抗体医薬品の大部分はカッパ型抗体に偏っています。このため、今回作製された IGHL マウスを用いることで、従来は取得が難しかった新たなターゲットに対する抗体医薬品の開発が可能となることが期待されます。また、これまでに作製されたカッパ型完全ヒト抗体産生マウスである TG-mAb マウスと組み合わせることで、カッパ型抗体とラムダ型抗体の機能的意義の違いを明らかにする研究での活用も期待されます。これらの研究が進むことで、カッパ型とラムダ型抗体それぞれの特性を生かした多様な抗体医薬品の開発につながることを期待されます。

<参考図>

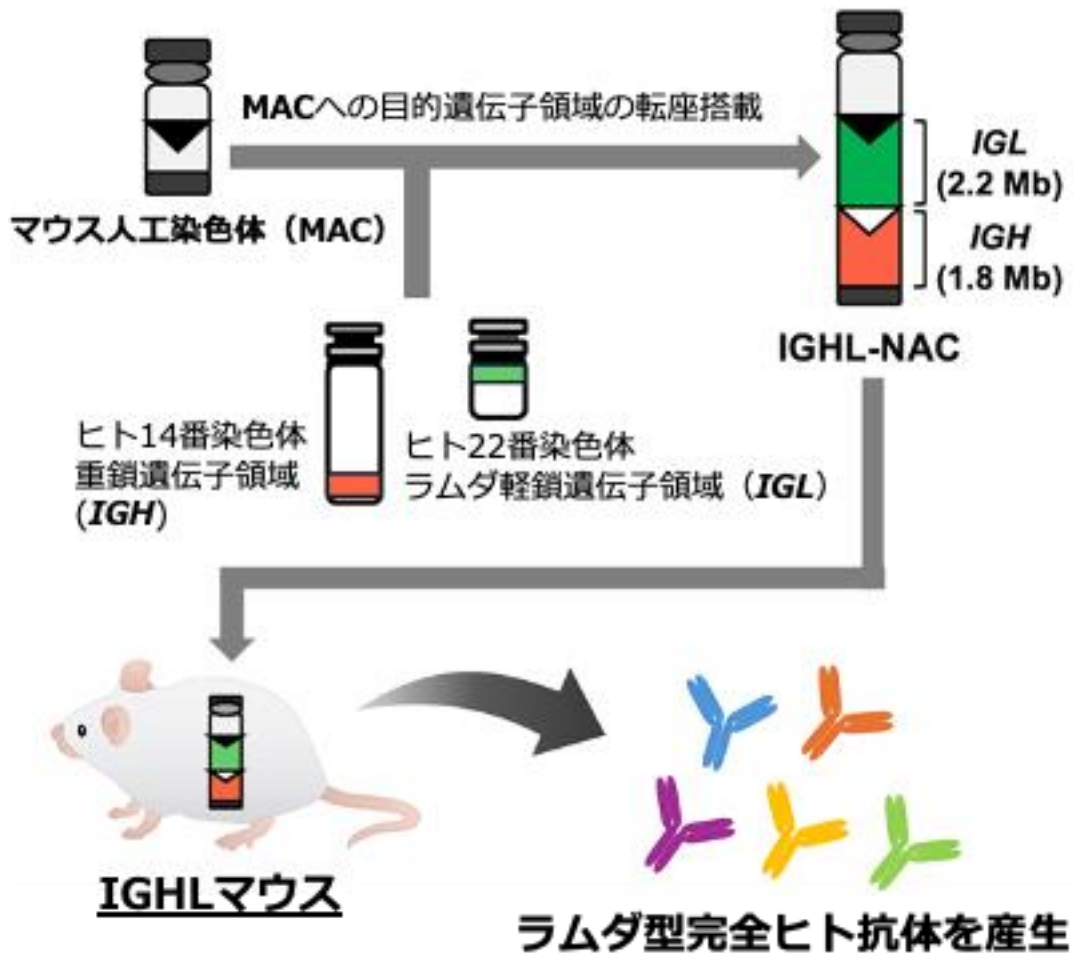
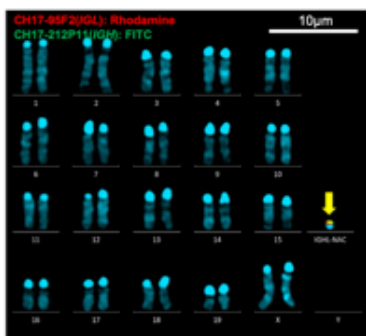


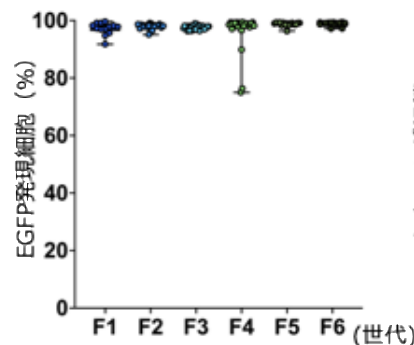
図1 ラムダ型完全ヒト抗体産生マウス (IGHL マウス) 作製の概要

ヒト 14 番染色体上の重鎖遺伝子 (*IGH*)、22 番染色体上のラムダ軽鎖遺伝子 (*IGL*) をマウス人工染色体 (MAC) に搭載し (IGHL-NAC)、内在の抗体遺伝子が破壊されたマウスに導入することで、ラムダ型完全ヒト抗体を産生する IGHL マウスが作製された。

A. IGHLマウス染色体解析画像



B. IGHL-NACの保持率



C. ラムダ型抗体の発現

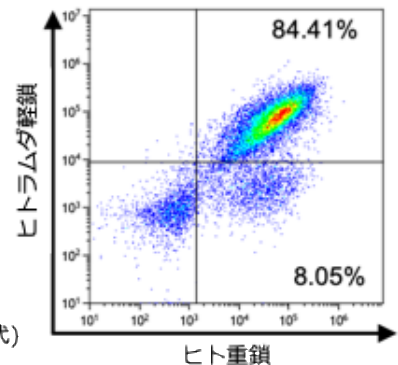
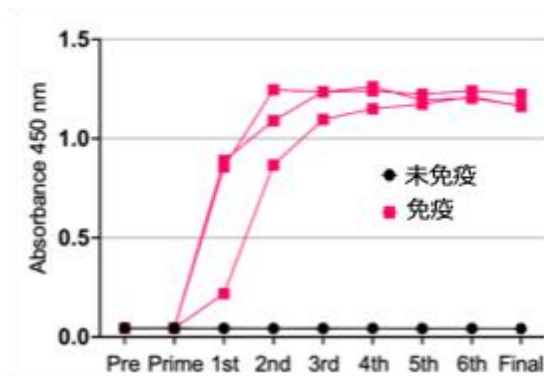


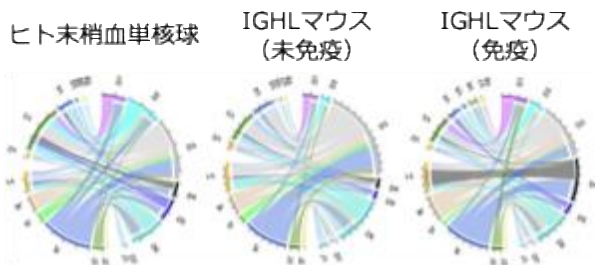
図2 IGHL-NAC はマウス内で抗体遺伝子として機能する。

- A. IGH $\lambda$  マウスの末梢血単核球の染色体解析画像。マウス染色体のなかに1つだけ独立して IGH $\lambda$ -NAC (矢印) が保持されていることがわかる。
- B. IGH $\lambda$  マウスの末梢血単核球の異なる世代における IGH $\lambda$ -NAC 保持細胞の割合。IGH $\lambda$ -NAC は EGFP (緑色蛍光タンパク) 遺伝子が搭載されているため、EGFP 発現細胞の割合で IGH $\lambda$ -NAC の保持率を調べることができる。すべての世代で IGH $\lambda$ -NAC が安定的に保持されていることがわかる。
- C. 脾臓細胞における B 細胞の抗体発現解析。横軸が重鎖 (hIg $\mu$ )、縦軸がラムダ軽鎖 (hIg $\lambda$ ) の発現を示している。右上の集団がラムダ型ヒト抗体を産生する B 細胞集団となる。

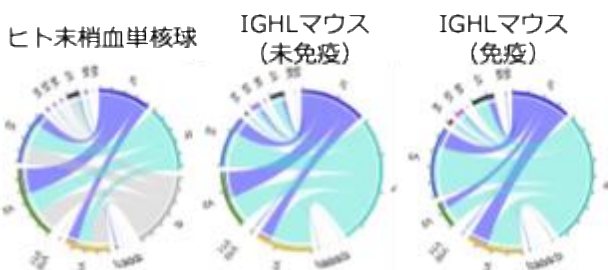
**A. 抗原特異的な抗体産生誘導**



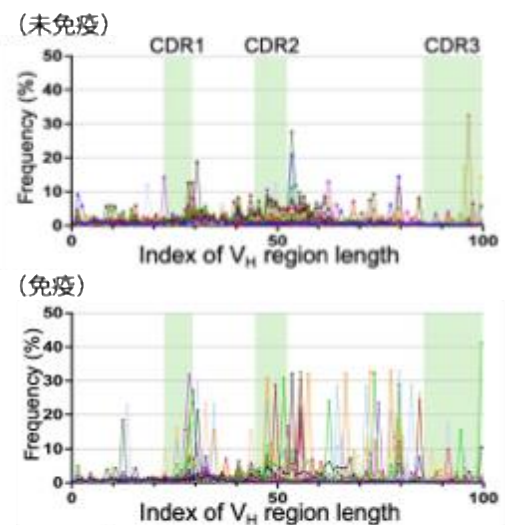
**B. 重鎖遺伝子レパトア解析 (V-D-J)**



**C. ラムダ軽鎖遺伝子レパトア解析 (V-J)**



**D. 重鎖 体細胞超変異頻度**



**E. ラムダ軽鎖 体細胞超変異頻度**

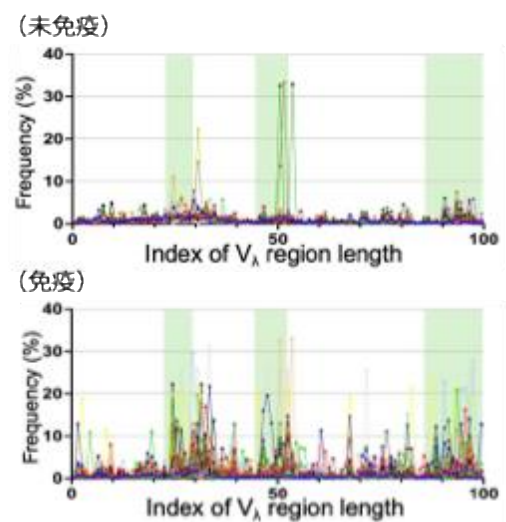


図 3 IGH $\lambda$  マウスの抗体産生

- A. IGH $\lambda$  マウスの抗原特異的な抗体産生。横軸は免疫回数。免疫されることで抗原特異的な抗体を産生することが示された。
- B. 重鎖のVDJ 組み換え<sup>注7)</sup> パターンを示す Circos plot。V-D、D-J、V-J 間の使用セグメントの関連を示している。幅の広さは使用頻度の高さを表す。IGH $\lambda$  マウスがヒトと同様に多様な抗体産生パターンを示すことがわかる。

- C. ラムダ軽鎖の VJ 組み換えパターンを示す Circos plot。重鎖と同様、多様な抗体産生パターンを示すことがわかる。
- D. IGH<sub>L</sub> マウスの重鎖における体細胞超変異 (SHM) の頻度。SHM は抗体の多様性の拡大や親和性成熟に関わり、抗原との結合能力を上昇させる。未免疫 (上段) に対して免疫されたマウス (下段) では SHM の頻度が高くなっていることがわかる。
- E. IGH<sub>L</sub> マウスのラムダ軽鎖における体細胞超変異 (SHM) の頻度。重鎖と同様に免疫マウス (下段) において SHM の頻度が高くなっていることがわかる。

## <用語解説>

注1) 抗体：体内に侵入した特定の抗原（異物）に特異的に結合し、その異物を排除する働きを持つタンパク質。抗体は「重鎖」と「軽鎖」という2種類のポリペプチド鎖で構成され、これらが結合してY字型の構造を形成する。

注2) 抗原特異性：抗体が特定の抗原にだけ反応する性質のこと。カッパ（ $\kappa$ ）型抗体とラムダ（ $\lambda$ ）型抗体はそれぞれ、結合しやすい抗原の種類が異なることが報告されている。

注3) 免疫原性：異物がヒトの体内で免疫応答を引き起こす能力のこと。マウスなどから作製された抗体医薬品は、ヒトの免疫系に「異物」として認識されやすく、高い免疫原性を示す場合がある。そのため、免疫系が抗体医薬品を攻撃し、治療効果の減弱や副作用が起こることがある。

注4) IgG抗体：医薬品として最もよく用いられる抗体の種類。IgG抗体は安定性が高く、体内での半減期も長いため、薬効が持続しやすく、さまざまな病気の治療に適している。

注5) レパトア解析：抗体遺伝子の可変領域に見られる多様性を解析する方法。この多様性は、抗体が認識できる抗原の種類や範囲（抗原認識の多様性）を反映する。レパトア解析により、個体の免疫システムが持つ抗体の多様性や、特定の病原体に対する応答の特徴を調べることができる。

注6) 親和性成熟：B細胞が免疫反応の過程で抗原に対する抗体の親和性（結合力）を高める現象のこと。親和性成熟によって、より抗原特異性の高い抗体が産生される。

注7) V(D)J組み換え：抗体が抗原に結合する部位（可変領域）の多様性を生み出す仕組み。B細胞の成熟過程で、遺伝子の「V」「D」「J」と呼ばれる3種類のセグメント（軽鎖はV、Jの2種類）が再編成されることによって、抗体の可変領域に多様性が生じる。この組み換えにより、膨大な数の異なる抗原に対応できる抗体が生成される。

## <発表雑誌>

iScience

## <論文タイトル>

“Mice carrying the full-length human immunoglobulin loci produce antigen-specific human antibodies with the lambda light chain”

（完全長ヒト免疫グロブリン遺伝子座を持つマウスによる抗原特異的な完全ヒトラムダ抗体の産生）



<著者>

Kazuto Shimoya<sup>1\*</sup>, Takashi Moriwaki<sup>2,3</sup>, Kanako Kazuki<sup>2</sup>, Akane Okada<sup>2</sup>, Shigenori Baba<sup>3</sup>, Yuana Masuda<sup>3</sup>, Satoshi Abe<sup>2†</sup>, Yasuhiro Kazuki<sup>1, 2, 3, 4, †</sup>

(\* : 筆頭著者、† : 責任著者)

<所属>

<sup>1</sup> Department of Chromosome Biomedical Engineering, Integrated Medical Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Tottori University, 86 Nishi-cho, Yonago, Tottori 683-8503, Japan

<sup>2</sup> Chromosome Engineering Research Center, Tottori University, 86 Nishi-cho, Yonago, Tottori 683-8503, Japan

<sup>3</sup> Department of Chromosome Biomedical Engineering, School of Life Science, Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishi-cho, Yonago, Tottori 683-8503, Japan

<sup>4</sup> Chromosome Engineering Research Group, The Exploratory Research Center on Life and Living Systems (ExCELLS), National Institutes of Natural Sciences, 5-1 Higashiyama, Myodaiji, Okazaki, Aichi 444-8787, Japan

<DOI>

doi : [10.1016/j.isci.2024.111258](https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111258)