

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

| | |
|------------|-------------------|
| 研究開発課題名 | : 新規完全ヒト抗体作製方法の確立 |
| プロジェクトリーダー | : (株)カネカ |
| 所属機関 | |
| 研究責任者 | : 北村大介(東京理科大学) |

1. 研究開発の目的

本課題で注目するシーズ技術は、体外で任意の抗原に対する抗体を産生する B 細胞を増殖・分化・選択する技術である。申請者らは、従来の抗体作製法では困難であるヒト抗原に対するヒト由来抗体の作製に、本シーズ技術を応用し、①ヒト由来で安全性が高く、②任意の抗原に対応できる完全ヒト抗体の選択法を開発し、抗体医薬品シーズの新規作製方法としての確立を目指す。これまでに、モデル抗原を用いた抗体産生マウス B 細胞の選択に成功している。本課題の目的は、本シーズ技術の実用性を見極める点にある。具体的には、ヒト B 細胞への応用可能性、および実際にヒト抗原に対するヒト抗体が取得できるかを検証することである。

2. 研究開発の概要

①成果

シーズ技術では、モデル抗原特異的なマウス B 細胞の選択まで成功していた。この技術のヒト B 細胞への応用可能性の検証とヒト抗原に対するヒト抗体取得および評価を目標としていた。

ヒト B 細胞の選択条件を詳細に検討し再設定することによって、抗原特異的なヒト B 細胞の濃縮実験に成功した。また、末梢血中にヒト膜タンパク質抗原に特異的な抗体を産生する B 細胞が存在することも間接的に立証できた。

最も重要な課題であるシーズ技術のヒトへの応用が可能であることは確認でき、ヒト抗原に対する抗体が末梢血中にも存在することがわかったため、ヒト B 細胞での実用性を見極めるという点においては、課題を達成できた。

| 研究開発目標 | 達成度 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ①ヒトナイブ B 細胞からモデル抗原を用いて、モデル抗原に特異的な抗体を発現する B 細胞を選択し、そこから抗体遺伝子を取得することを目標とする。抗体の解離定数としては、 10^{-8} M 台を目標とする。 | ①抗体遺伝子の取得は達成できなかったが、ヒト B 細胞の選択条件を詳細に検討し、再設定することによって、最も重要な課題であるモデル抗原に特異的な抗体を発現する B 細胞の選択までは成功した。 |
| ②ヒトナイブ B 細胞からヒト膜抗原に対する抗体が作製可能であることを立証する。ヒト膜抗原として HLA にペプチドを呈示した抗原を想定している。抗体の解離定数としては、 10^{-8} M 台を目標とする。 | ②抗体遺伝子の取得は達成できなかったが、末梢血中にヒト膜抗原に対する抗体を産生する B 細胞が存在することについて間接的に立証できた。ヒト膜抗原の遺伝子を取得・改変しヒト B 細胞選択の準備を終えた。 |
| ③B 細胞の体外での親和性成熟や親和性成熟させた B 細胞の選択系の確立を検討する。変異 | ③抗体の解離定数が $1/2$ 以下は達成できなかったが、目標を達成するための必要条件である、B |

| | |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| の導入以前よりも親和性の向上した抗体を取得する。抗体の解離定数が 1/2 以下に向上することを目標とする。 | 細胞の長期培養については目処をつけることができた。B 細胞に体細胞突然変異を導入するための準備を完了した。 |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|

②今後の展開

A-STEP ハイリスク挑戦タイプに採択され、平成26年1月より医薬品として実用的なレベルの抗体取得に挑戦する。ヒト膜抗原に対する抗体が取得できる見込みはついたが、抗体取得の効率や、抗体の親和性についてまだまだ改善の余地があると考えており、顕在化させてきた技術を医薬品として実用的なレベルの抗体が取得できる技術へと昇華させるため、(1)抗体の取得効率の向上、(2)ヒト B 細胞の親和性向上技術の開発、の課題解決を経て、実用価値の高い抗体医薬品シーズ取得に挑戦する。

3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出が期待される。完全ヒト抗体作製をヒト B 細胞由来から得ようとする技術は容易ではないことから、多くの試行錯誤を繰り返した検証の成果となっている。

以上