

**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	: SPYMEG を用いた子宮頸癌に対する完全ヒト型抗体の創製と子宮頸癌治療に向けた研究
プロジェクトリーダー	: 株式会社 AVSS
所属機関	: 株式会社 AVSS
研究責任者	: 山本正雅（奥羽大学）

**1. 研究開発の目的**

SPYMEG は、マウスミエローマ細胞 SP2/Ag-14 細胞とヒトの前巨核球骨髄細胞を融合したヘテロハイブリドーマ株で、末梢ヒトリンパ球と融合させ、HAT 選択により完全ヒトモノクローナル抗体を作製できる技術である。その特性から、本課題の成果物は完全ヒト型モノクローナル抗体(抗 HPV 抗体)として取得されるため、医薬品認可取得における高い優位性を背景に、世界初の子宮頸癌治療薬となり得る抗体医薬候補の創出を目指す。近年、世界規模で深刻化する子宮頸癌に対して、予防的ワクチンと並ぶ医薬として立脚し、人類の健康保全に貢献する。この事はさらに、SPYMEG 技術により取得可能な抗体が他の癌治療に向けた抗体医薬としても応用展開できる可能性を示すものとなる。

**2. 研究開発の概要**

**①成果**

本研究課題では完全ヒト型モノクローナル抗体取得が可能である SPYMEG 技術を用い、完全ヒト型モノクローナル抗 HPV 抗体を作製し、安全性と特異性の高い子宮頸癌治療法開発の可能性を検討した。さらに癌を標的とした抗体療法の開発に関わる SPYMEG 技術の有意性について検討した。その結果、①組み換え HPV タンパク質抗原と HPV 感染者の血液からの抗体検出では、464 例の血清から最終的に ELISA 法から HPV L2 タンパク質で 17.2%、HPV E7 タンパク質で 29.1%の患者陽性であることが判明した。然しながら WB での検討を進めた結果 E7 抗体においては確実に陽性と判断される検体は 9.1%、陰性と判断される検体が 49.5%、判定不明が 41.4%となった。そのため抗体取得検定の選定が研究期間内に達成できなかった。そこで、②SPYMEG 細胞と患者血清との融合による HPV 特異的抗体産出細胞の取得では、上記①の患者特定に時間を要した為、ランダムに 30 例の患者を選択し、融合・取得を実施した。その結果、2例の抗 HPV 抗体を産出細胞の検出ができたが、その細胞のクローン化は研究期間内に終了できなかった。

研究開発目標	達成度
① 抗HPV抗体検出ELISA、WBシステムの確立とそれを用いたHPV感染者血中の抗体の検出	① 組み換え型発現HPV抗原を作成しHPV感染者464例の血清中の抗HPV抗体を検出できた。L2およびE7に対してそれぞれ8.9%、9.3%が確実に陽性であった。然しながら患者血清の非特異的反応が高く判定不能なそれぞれ33.0%、49.5%存在した。その為抗体価の高い血清の選定に時間を要し研究期間内に候補患者選定ができなかった。達成度は50%である。
② 患者血液リンパ球と SPYMEG 細胞の融合を行	② 高い抗体価の患者検体検出に時間を要した

<p>い、HPV特異的抗体産生細胞を取得し、単クローン化を行い、特異的抗体を大量生産する。</p> <p>③ 単クローン化した細胞から生産される抗HPV抗体の性状解析を行い、子宮頸がん治療への可能性を検討する。</p>	<p>為、ランダムに30検体を選びSPYMEG細胞との融合を行い抗HPV抗体産生細胞の検出を行った。その結果L2およびE7対して反応する抗体を産生する細胞が2群得られ、それらの単クローン化を進めたが研究実施期間内に単クローン化は終了しなかった。単クローン化まで進めず、さらにそれにより抗体大量生産が成しえなかった為、達成度は50%である。</p> <p>③ 単クローン化が期間内に終了しなかった為、性状解析は行うことができなかった。一方で性状解析に必要なマウス抗体などは取得できた為、達成度は10%である。組み換え型発現HPV抗原を作成しHPV感染者460例の血清中の抗HPV抗体を検出できた。L2およびE7に対してそれぞれ8.9%、9.3%が陽性であった。然しながら患者血清の非特異的反応が高く判定不能なそれぞれ33.0%、49.5%存在した。その為抗対価の高い血清の選定に時間を要したが最終的に、E7抗原に対して43例の陽性検体を検出できた。抗体価高い検体を選定できた為達成度は100%と考えるが研究期間内に達成はできなかった。</p>
---	--

## ②今後の展開

本研究課題により SPYMEG 技術が株式会社AVSSに導入された為、引き続き患者血清からの抗体産生細胞の確立を進めていく。とりわけ高力価の検体が得られた為、それら検体での融合細胞を行うことで抗体取得を目指していく。抗体取得後は抗体性状を明らかにしていく。これらの結果を踏まえて抗体の治療薬としての可能性を追求していくが、その段階では多くの資金を必要とする為、公的な資金またはライセンスを計画する。また本技術は他の疾患への応用も可能な為、それらの適応を検討していく。

近年エボラ出血熱の西アフリカでの流行および諸外国への伝播が極めて大きな問題となっている。新興感染症に対しての治療薬、ワクチンの開発の遅れが極めて深刻な課題となっている。そのような折アメリカでのエボラ出血熱感染者の治療に“Zmapp”が試験的に投与されている。これはヒト化モノクローナル抗体を混合した抗エボラウイルス薬である。SPYMEG 技術によっても同様な中和抗体を取得することは十分に可能(既にインフルエンザウイルス、デング熱ウイルスに対する中和抗体が獲得できている実績がある)であり、本研究の成果は極めて重要であると考えられる。

SPYMEG 技術により獲得できる抗体は完全ヒト型抗体であり、これまでの開発されてきたヒト型抗体が一部のヒト以外の遺伝子を持つことによる副作用を引き起こすことがない為、緊急の感染症の広がりに対しても早期にその効果を検証することができると思われる。

## 3. 総合所見

具体的な成果が得られず、現時点ではイノベーション創出は期待されない。

まずは、抗体創製の効率化や有用性、安全性の評価を目標に、企業化に必要なデータを取得する必要

がある。また、子宮頸癌の治療を達成するための道筋を明確化して欲しい。