

福島医薬品関連産業支援拠点化事業

**新型コロナウイルス感染症抗体医薬品開発のための
新型マイクロアレイの発表説明会
～COVID-19回復者 採血に協力いただく方を募集～**

令和2年9月11日（金）

福島県立医科大学

医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター

一般財団法人福島医大トランスレーショナルリサーチ機構

高木 基樹

福島医薬品関連産業支援拠点化事業

事業の目的

- ◆ 多種多様な生体由来加工試料、解析情報等を提供
➔ 医薬品関連産業を活性化
- ◆ 本事業の成果を活用・事業化する大学発ベンチャー企業を創出
➔ 福島の地に新たなバイオ産業・雇用を創出

事業内容

希少かつ、
有限な生体試料を

I

情報に変える

網羅的遺伝子発現解析
ゲノム解析
タンパク質解析等

成果物を
蓄積

II

加工して増やす

がん組織由来培養細胞（塊）
担がん動物の作製等

III

極微量サンプルの 解析技術を開発する

DNAマイクロアレイ
タンパク質マイクロアレイ等

福島コレクション

Fukushima Collections

製薬企業や検査・診断薬企業との間で、福島コレクションを活用した共同・受託研究や成果物（情報）を提供

新型コロナウイルス感染症 抗体医薬品の研究開発

抗体医薬品の研究開発の目標

新型コロナウイルス感染症の**予防薬・治療薬・診断薬**を
目指した**抗体**の開発

感染症（新型コロナウイルス感染症）の医薬品の中での位置づけ

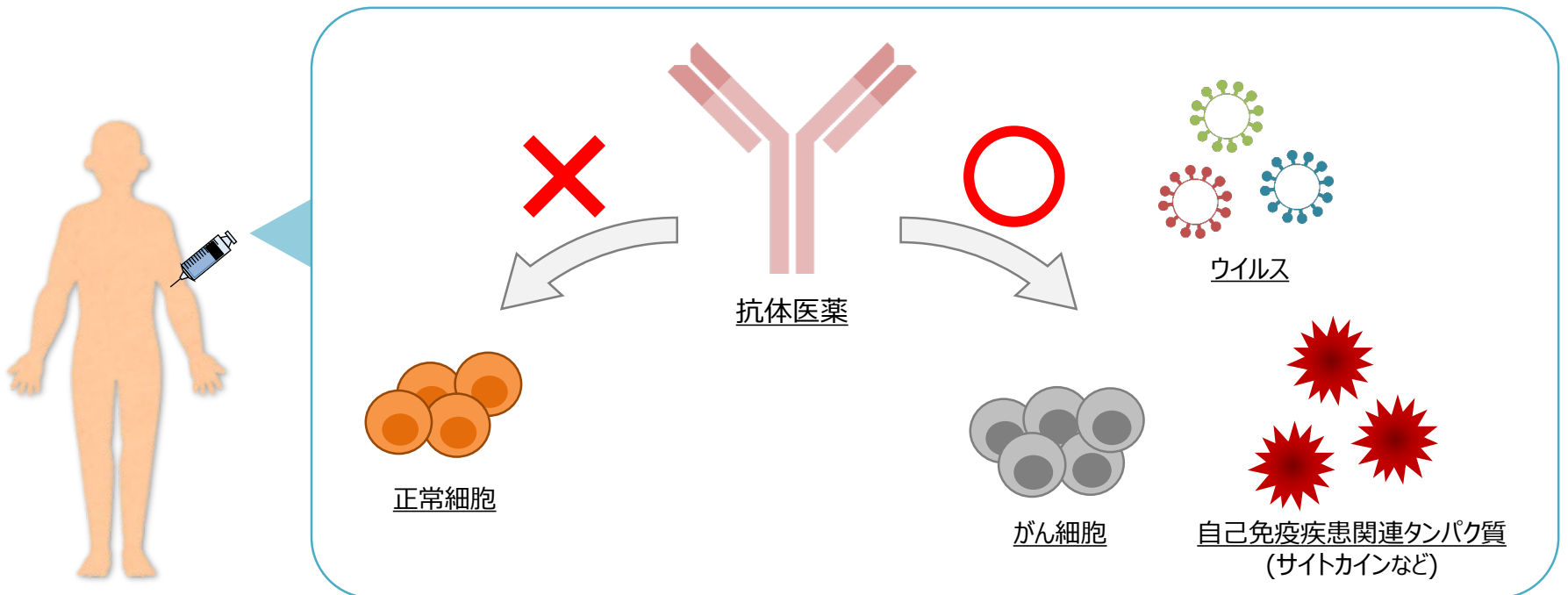
アプローチ	人体由来の抗体による ウイルスの封じ込め	化学物質による ウイルスの増殖阻害	
取組内容	人体で中和抗体を生み出す ワクチン の開発 DNAワクチン mRNAワクチン 遺伝子組換えワクチン VLPワクチン 不活化ワクチン 等	人体で産生された 中和抗体 の取得・生産 (抗体医薬品) 本プロジェクト	既存薬の効果確認 アビガン レムデシビル 等 新薬候補となりうる化学物質の探索 取り組み中
主な用途	感染症予防	感染症の 予防と治療	感染症治療

抗体医薬品とは

抗体医薬品とは

ヒトの免疫機能の一つである抗体を利用した医薬品
特定の構造にしか結合しないという抗体の特長を利用し、病気の原因となる物質に結合する抗体を薬としている。

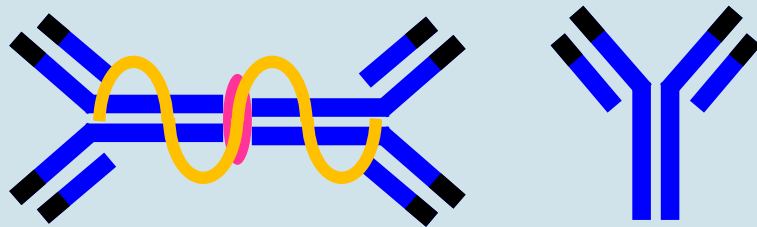
- ▶ 日米欧で **70** 品目 を超える抗体医薬品が承認 (2019/5/1時点)
- ▶ がんや自己免疫疾患を対象とするものが多く、治療に欠かせない存在となっている
- ▶ 有効性・安全性の向上を目指した抗体医薬品の開発も進んでいる



IgA抗体を医薬品へ

本プロジェクトでは、抗原に対する**IgAの一次防御機能**に着目。
医薬品として承認されれば**世界初**のものとなる。

IgA 抗体

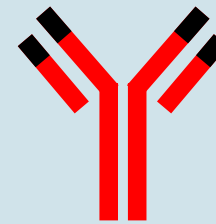


分泌型

血清型

- ・ 腸管や気道などの粘膜や初乳に多く存在
- ・ 局所 (目や鼻) の細菌やウイルスの感染の防御
- ・ 粘膜上では二量体の形態をとる

IgG 抗体



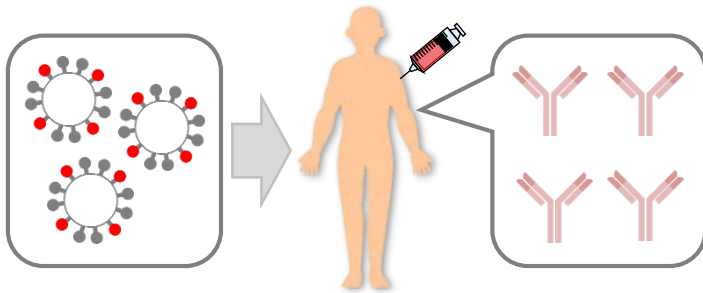
- ・ 血中で最も多く存在する抗体
- ・ 細菌やウイルスに結合し、体内への侵入を防御
- ・ 体内に侵入した細菌やウイルスに結合し、白血球の活性化に働き、細菌やウイルスを無毒化

抗体は、生体防御に寄与するタンパク質で、免疫グロブリン (immunoglobulin) とも呼ばれる。
ヒトの免疫グロブリンには、IgG、IgM、IgA、IgD、IgEという5つのクラスがある。

生体内の中和抗体を利用した予防と治療方法

ワクチン（予防薬）

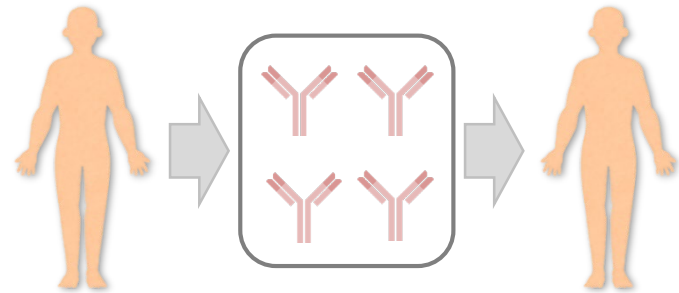
新型コロナウイルスの抗原を
免疫する（不活化ワクチンなど）



ヒトの体内で中和抗体を作らせる

血漿療法（治療薬）

COVID-19回復者の血漿を
利用した血漿分画製剤



回復者の血漿に含まれる
中和抗体を利用する

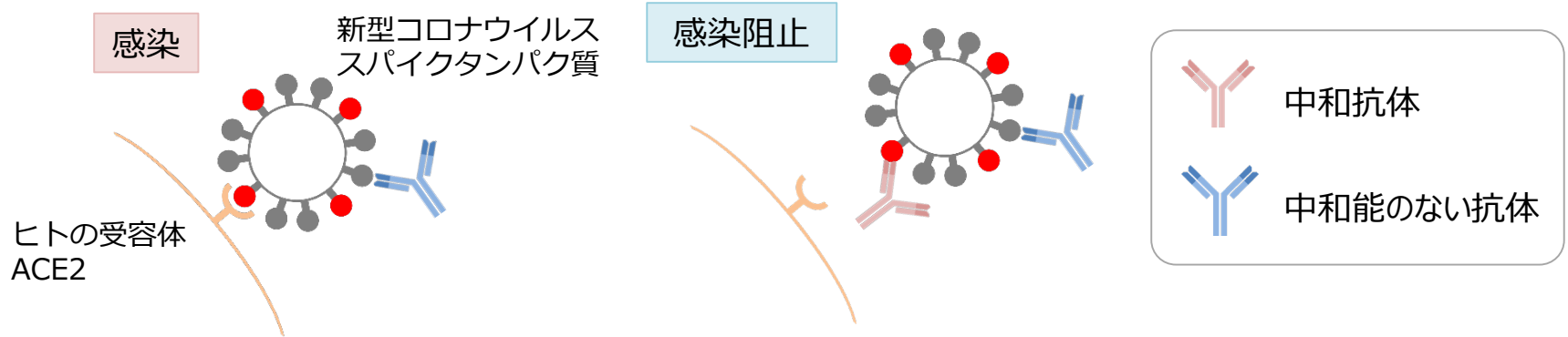
これらの方法は
体内に中和抗体を持つことで予防と治療を行う

中和抗体とは

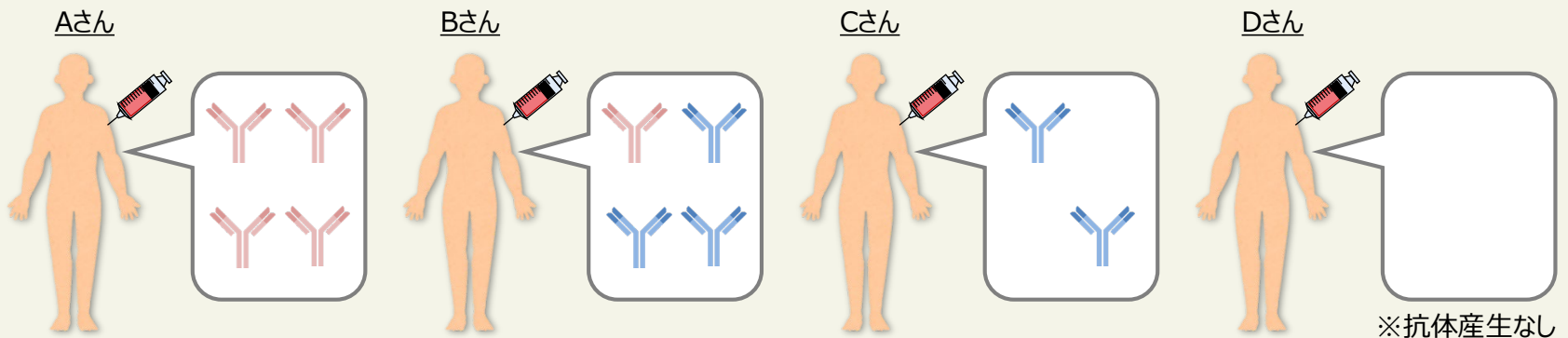
中和抗体とは

ウイルス感染阻止能 (中和能)を有する抗体

抗体がウイルスタンパク質に結合しても、必ずしもウイルス感染を阻止するわけではない



ワクチンの効果には個人差がある



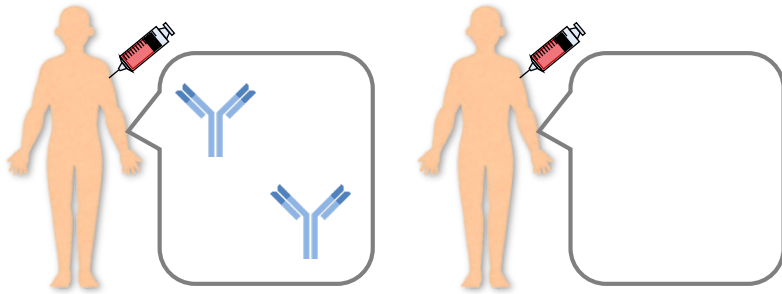
ワクチンを接種しても作られる抗体の量、質には個人差がある

▶ ワクチンと並行して別のアプローチの開発も必要である

中和抗体投与のメリット

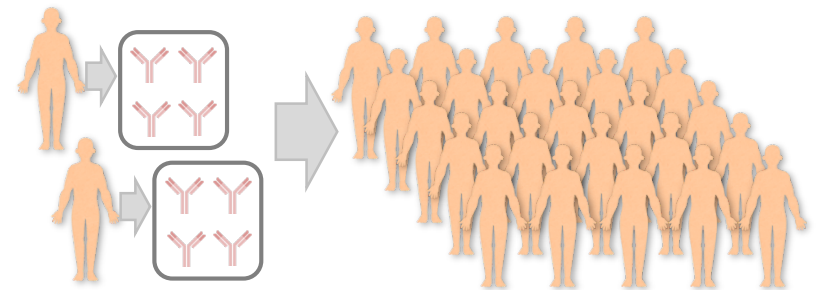
ワクチンのデメリット

- 中和活性を持つ抗体ができるか分からない



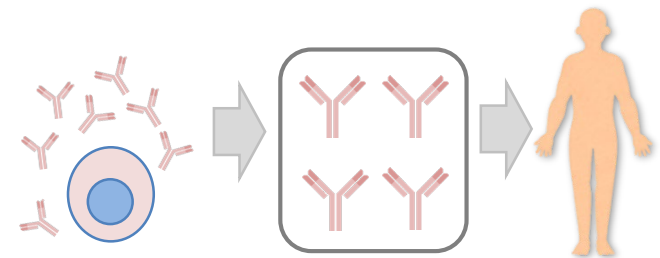
血漿療法のデメリット

- 回復者からの供給に限りがある
- 未知のウイルスの存在を否定できない



中和抗体の直接投与のメリット

- 中和活性を確認した抗体を投与することができる
- 工場で生産した安定した品質の中和抗体の供給を続けることができる



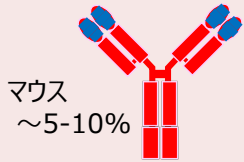
中和抗体は
ワクチン、血漿療法のデメリットを補うことができる

病原体に対する抗体医薬品

RSウイルスに対する抗体医薬品

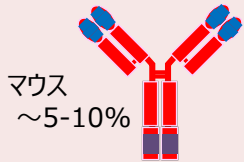
MedImmune社の抗RSウイルスの開発

Motavizumab
〈ヒト化抗体〉



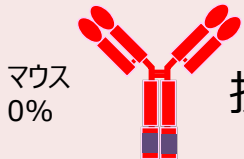
薬効が不十分でFc領域を改変
により血中半減期を延長

Motavizumab-YTE
〈ヒト化抗体の改良抗体〉



ヒトB細胞よりヒト抗体を取得
Fc領域を改変

Nirsevimab
〈ヒトB細胞由来ヒト抗体の改良抗体〉



抗原はRSウイルスのFタンパク質

ウイルスに対する抗体医薬品の開発状況

Virus	Mab, sponsor	Origen
HCMV	CSJ148, Novartis	EBV immortalized B cells
	RG7667, Genentech	mouse, humanized
	Serivumab, NCRR, NIAID, Sandoz, etc	HCMV seropositive
Influenza	MHAA4549A, Genentech	a single plasmablast cell from an vaccinated donor
	VIS410, Visterra	design using structural information
	CR6261, NIAID	a vaccinated individual using phage display selection
	CR8020, Crucell Holland BV and Retroscreen Virology	a B cell of a donor vaccinated
	TCN-032, Theraclone Sciences	memory B cells of healthy human
HIV	VRC01, NIAID	memory B cells of infected individuals
	10-1074, Rockefeller University and the University of Cologne	B cells from a clade A-infected African donor

新型コロナウイルスに対する中和抗体の開発

COVID-19回復者から取得したSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対するIgG抗体が中和活性を示すことはすでに多くの論文で報告されている

(Yuan, et al., Science, 368: 630-633, 2020; Wu, et al., Science, 368: 1274-1278, 2020; Cao, et al., Cell, 182: 73-84, 2020)

イーライリリー・アンド・カンパニー

- ・ AbCellera Biologicsと「LY-CoV555」を、高齢者向けの予防薬としてP3試験中
- ・ 上海のジュンシー・バイオサイエンシズと「JS016」のP1試験中

リジェネロン

- ・ 「REGI-COV2」（2種類の中和抗体のカクテル）のP1試験中

いずれも、IgG抗体であり、注射剤として開発中である



IgA抗体を医薬品へ

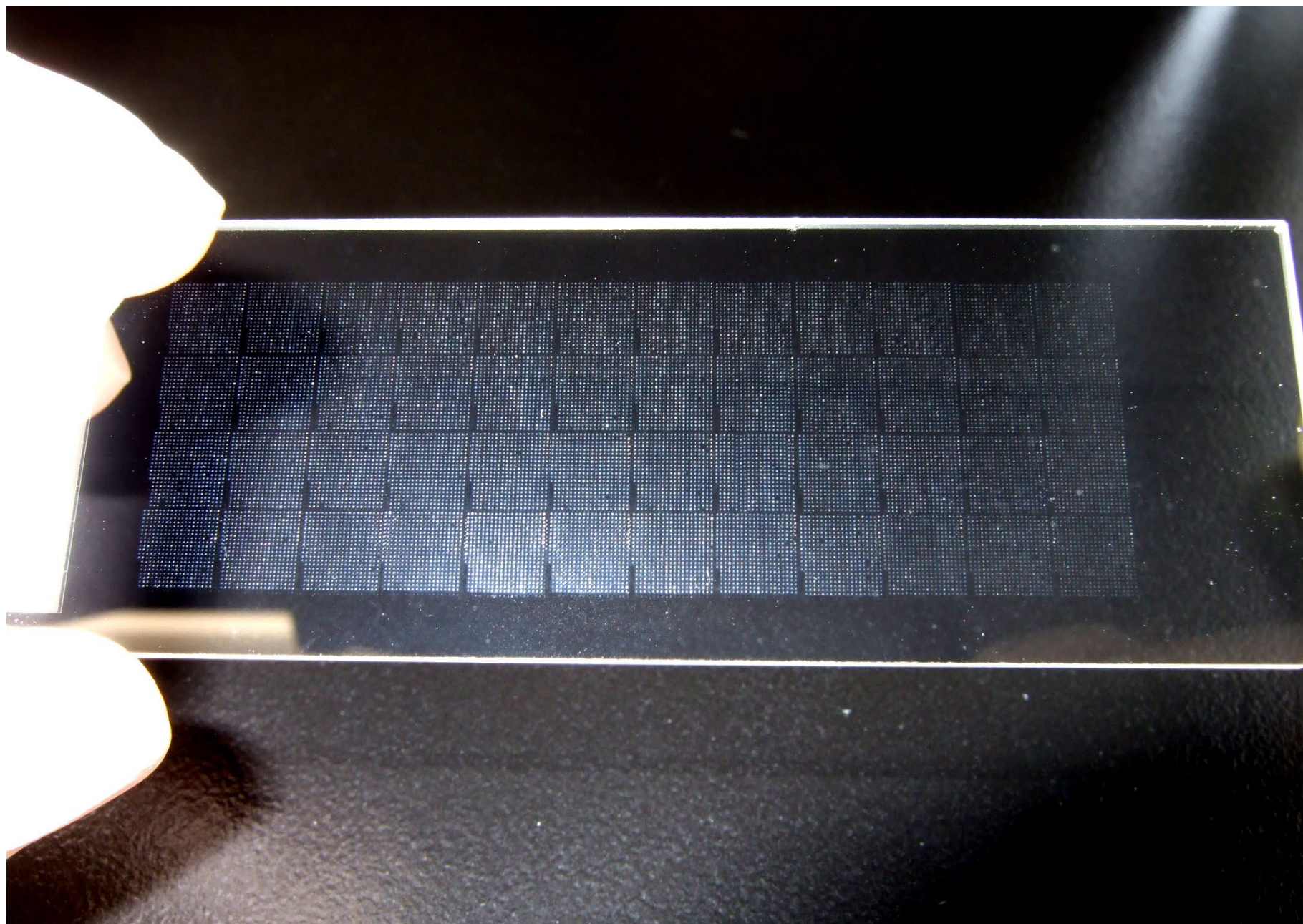
現状

1. 「免疫モニターチップ[®]（タンパク質マイクロアレイ）」を開発した。
2. この「免疫モニターチップ[®]」用いて、感染者や非感染者の免疫状態を測定している。
3. 新型コロナウイルス感染症の回復者の血液より新型コロナウイルスに対する中和活性（ウイルスの感染を防ぐ能力）を持つ抗体（中和抗体）とその抗体を生み出す遺伝子（抗体遺伝子）の取得を行っている。

※免疫モニターチップ[®]（タンパク質マイクロアレイ）を用いることで、感染者の免疫状態のモニタリングが可能。有望な中和抗体候補（新型コロナウイルスに反応し、かつ、他のタンパク質への反応が少ない抗体）の高精度かつ高効率な取得が可能。

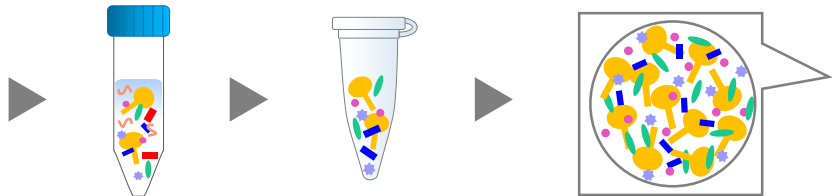
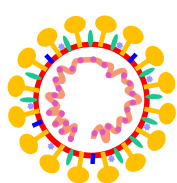
※中和抗体は、ヒト由来であり、選定過程で多種類のタンパク質への反応がないことを確認しているので、安全性に対する信頼度は高い。

タンパク質マイクロアレイの実写



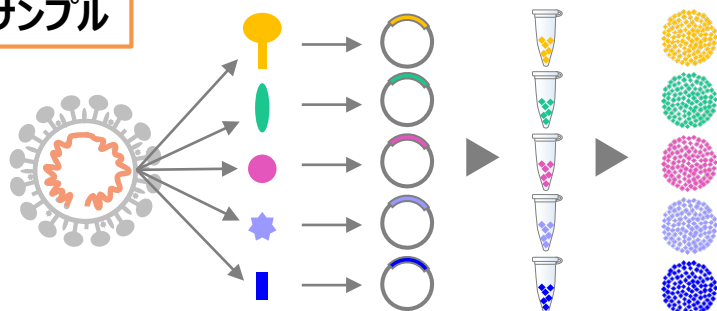
新型コロナウイルス搭載抗原マイクロアレイ（チップ）の原理

逆相サンプル

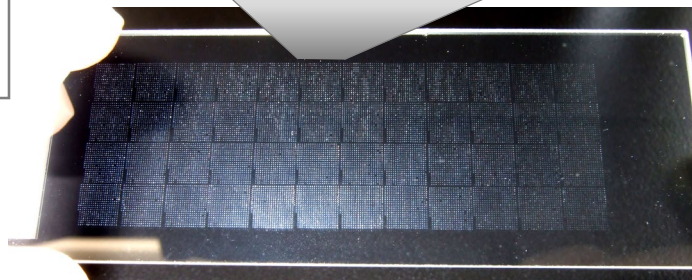
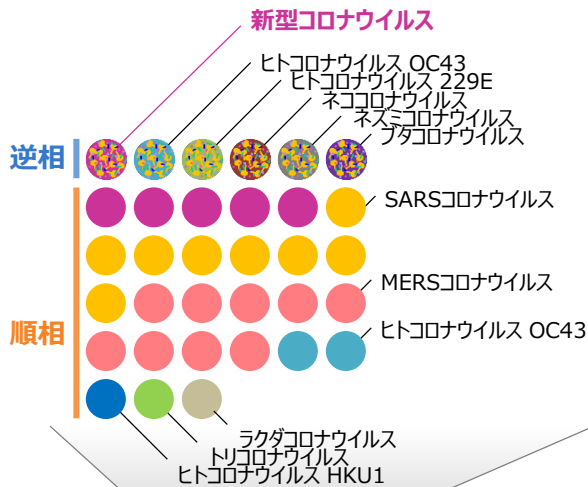


- 新型コロナウイルスを含む多数の病原体（ウイルス・細菌・真菌・原虫）を不活化したサンプルを丸ごとスライドガラスに固定化
- 1つのスポットにはその病原体に含まれるすべてのタンパク質（抗原）が搭載

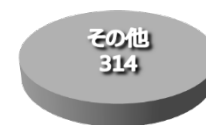
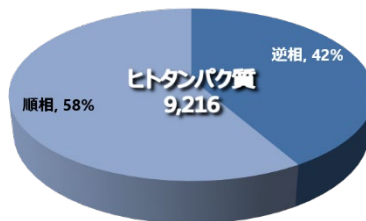
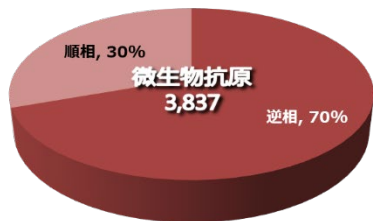
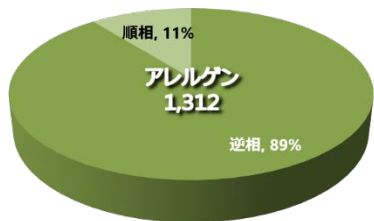
順相サンプル



- 病原体遺伝子を用いて人工的に作り出した（発現させた）サンプルをスライドガラスに固定化
- 1つのスポットには人工的に発現させた1種類のタンパク質（抗原）が搭載



搭載サンプルの概略



合計 14,679スポット

新型コロナウイルス搭載マイクロアレイ（チップ）の特長

- ヒトに関連した微生物（常在菌や病原体など）について、4,000種類程度が一枚のマイクロアレイに搭載されている
 - ➔1回の解析で、**4,000種類の抗原**に対する抗体の結合が検出可能である
- 抗原となるタンパク質および微生物抽出物が一枚のマイクロアレイに搭載されている
 - ➔特定の抗原に対する抗体の結合だけでなく、修飾タンパク質を含む微生物抽出物に対する結合を検出できる
- 新型コロナウイルス関連の抗原は、300種類以上（ペプチド含む）搭載されている（拡張予定）
- 1回の解析で使用する**サンプル量はごく少量（数マイクロリットル）**である
- 各種のヒト免疫グロブリン（**IgG、IgM、IgA、IgE**）を検出可能である
- 二色法を使用することで、実験ロット、アレイロットを補正して、解析が可能である



**このタンパク質マイクロアレイシステムは、
世界で唯一のシステムである**

新型コロナウイルス搭載マイクロアレイ（チップ）の応用

～優れた抗体を取得するために～

【抗原マイクロアレイによりどのようなことがわかるか】

（1）病原体の感染の履歴

- ・ **血液、唾液、尿等**の抗体が含まれる検体を用いて抗体プロファイリングにより、これまでどのような病原体に感染してきたのか（**感染の履歴**）、どのような病原体に反応する抗体をもつのか分かる
- ・ 新しい病原体に対しても反応する（交差）抗体の存在の有無も分かる

（2）抗体医薬品の副作用予測

- ・ ヒトのタンパク質との反応（副作用の原因となり得る）の有無を調べることができる

【抗体医薬品を作り出す工程に対する3度の関与】

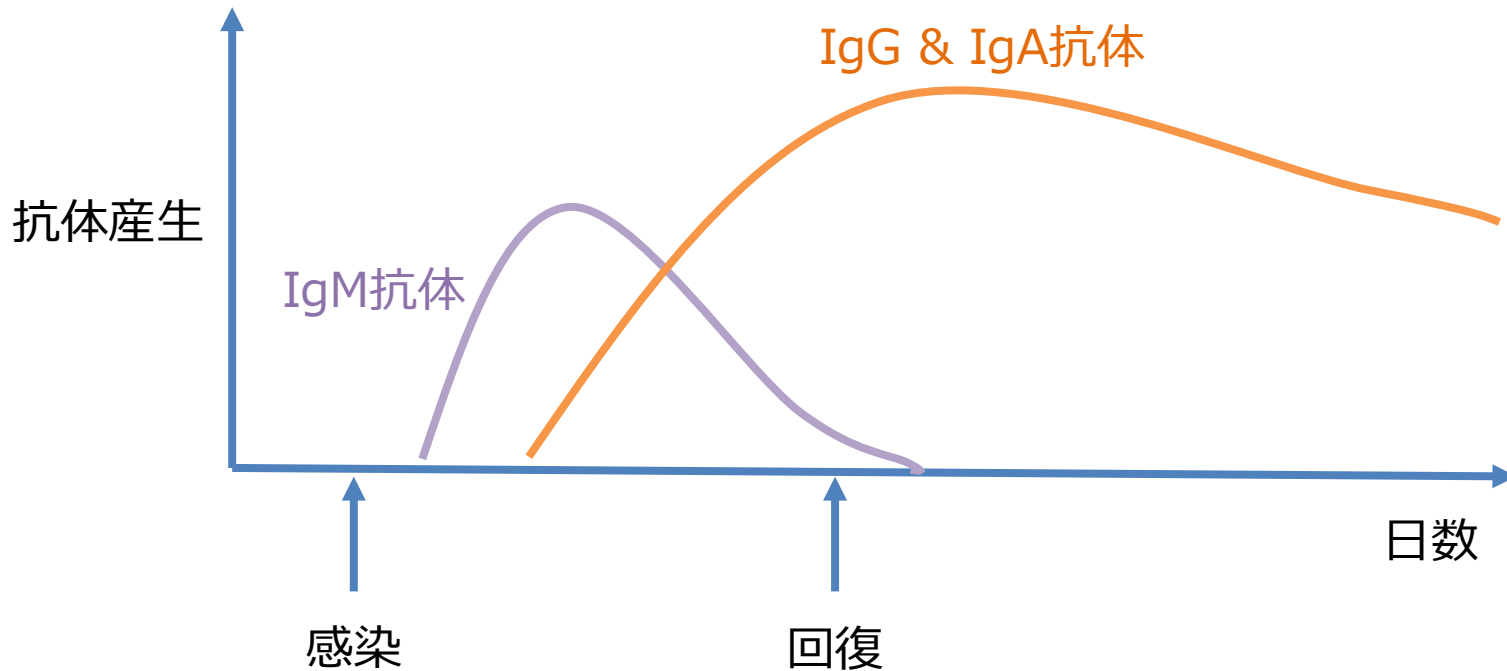
- ・ **特定の抗体を持っているヒト**を見つけることができる
- ・ 抗体遺伝子の取得に適した**抗体産生細胞**を見つけることができる
- ・ **取得した抗体遺伝子が作り出す抗体医薬品候補を評価できる**

【タンパク質マイクロアレイの位置づけ】

- ・ 一般向けのいわゆる臨床検査用キットではなく、あくまでも**研究開発用**である
- ・ **優れた抗体を選択するための最終兵器となる**

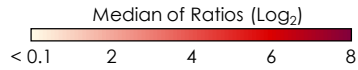
新型コロナウイルス感染症の回復者の抗体産生

新型コロナウイルス感染者の新型コロナウイルスに対する抗体産生



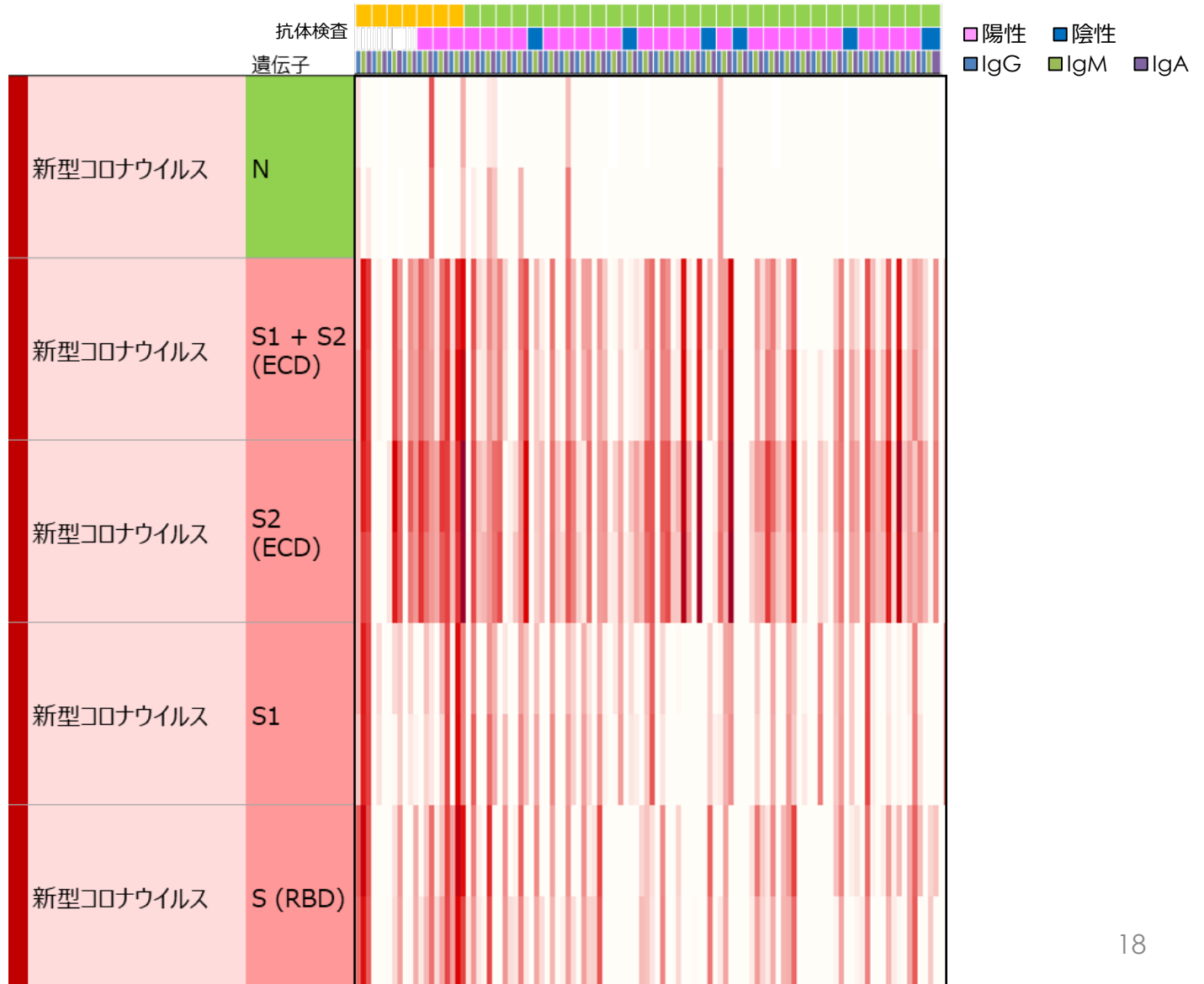
回復者にはIgG抗体やIgA抗体の生産細胞が血液中存在する

新型コロナウイルス感染症回復者の血中抗体プロファイリング



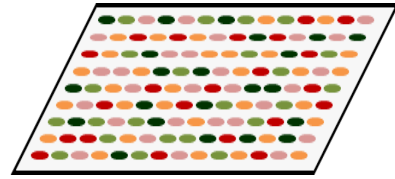
新型コロナウイルス中和抗体が認識すべき抗原への反応

回復者37例 (■福島採血 ■購入検体)



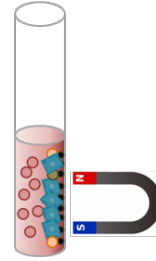
天然ヒト抗体遺伝子の取得

タンパク質マイクロアレイ
による血中の抗体プロファイリング



タンパク質マイクロアレイ

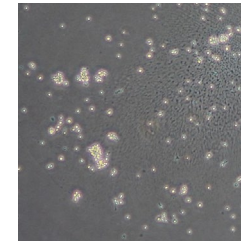
血液から
抗体産生細胞を取得



抗体産生細胞
以外の除去

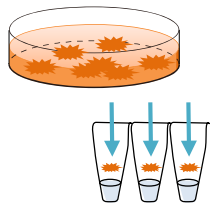
目的の抗体産生細胞の濃縮

新型コロナウイルスのタンパク質
を用いた抗体産生細胞を濃縮



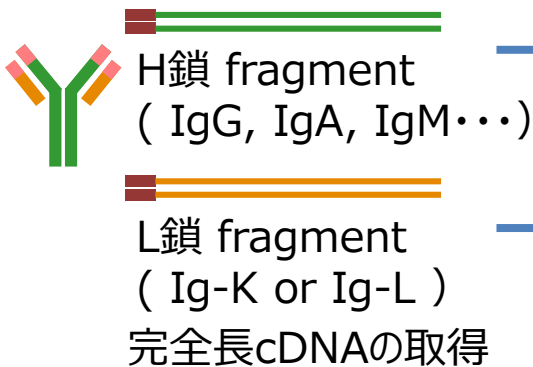
細胞を
抗原等
で選別

抗体産生細胞
の取得



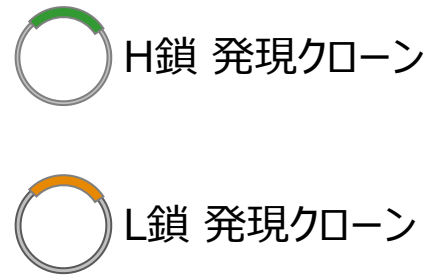
細胞を良い
状態で取得

RNA抽出
cDNA合成
抗体遺伝子の取得

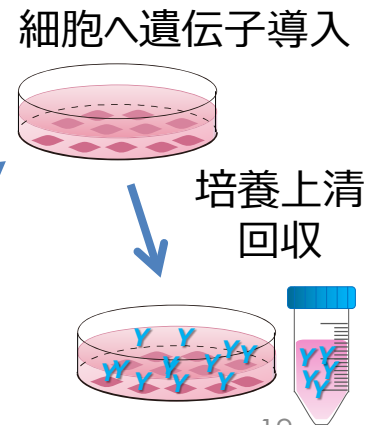


目的のIgAやIgG選択

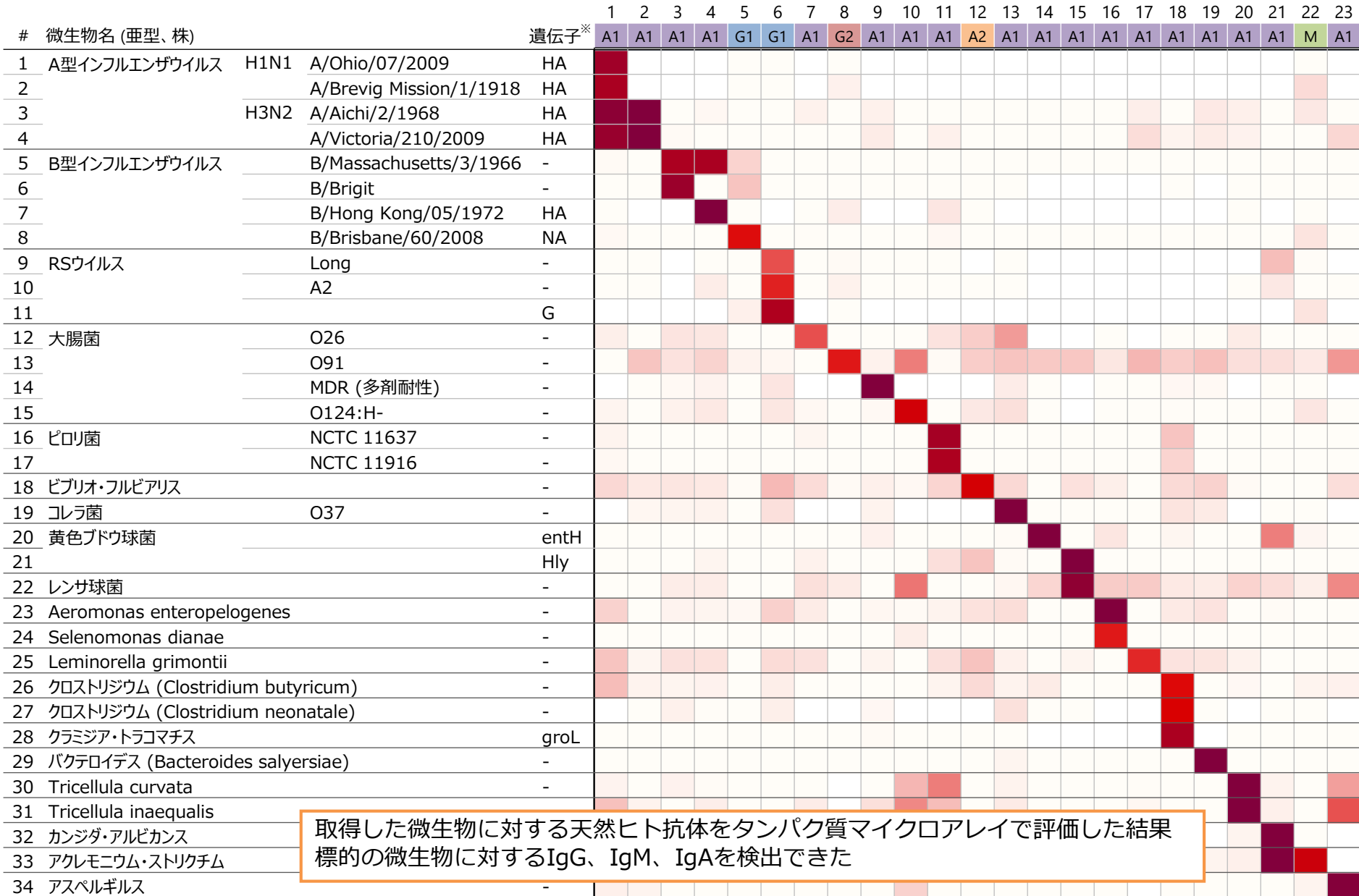
抗体遺伝子の
発現クローン化



抗体発現細胞の作製
抗体の取得



タンパク質マイクロアレイを用いた天然ヒト抗体の特異性評価

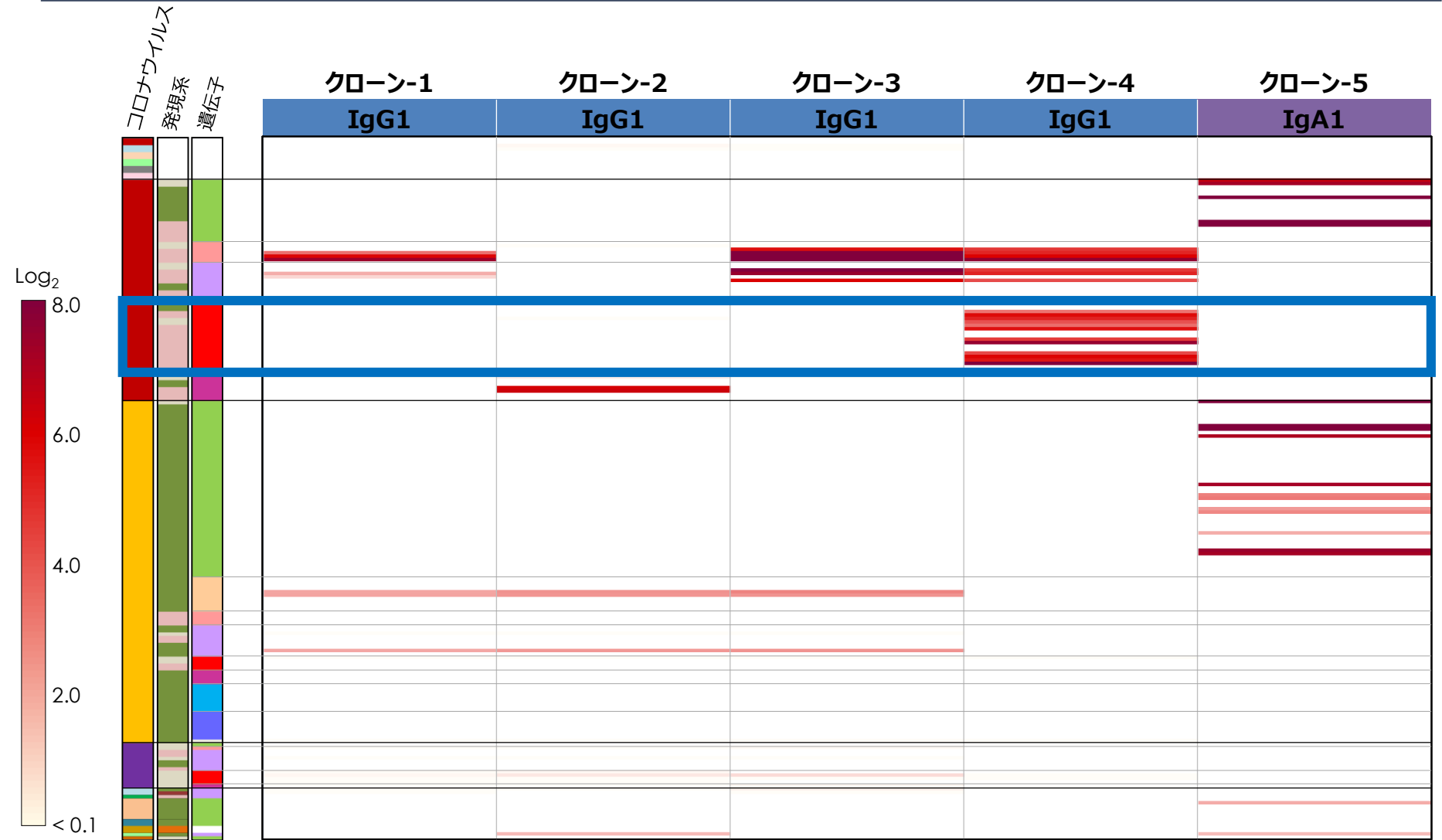


取得した微生物に対する天然ヒト抗体をタンパク質マイクロアレイで評価した結果 標的の微生物に対するIgG、IgM、IgAを検出できた

※遺伝子欄「-」は微生物ライセート (逆相サンプル)



新型コロナウイルス抗原に結合する天然ヒト抗体



- コロナウイルス: ■ 新型 ■ SARS ■ MERS ■ OC43 ■ HKU1 ■ 229E ■ NL63
 ■ ネコ ■ イヌ ■ ラット ■ トリ ■ ブタ ■ ラクダ
 発現系: ■ 大腸菌 ■ 昆虫細胞 ■ ヒト細胞 ■ 哺乳動物細胞 ■ 酵母
 遺伝子: ■ N ■ S ■ S1 ■ S (RBD) ■ S2 ■ S (C/Middle/N) ■ E²¹ ■ M

採血ボランティアのお問い合わせ先

福島医大TRセンターのホームページより採血ボランティアの応募が可能です

- 「福島医大 新型コロナウイルス 採血」で検索すれば、下記のページがトップに表示されます。

<https://www.fmu.ac.jp/home/trc/cooperation-in-research/>

Home > 研究へのご協力をお願い

研究へのご協力をお願い

感染症・アレルギーの診断薬・治療薬の開発へのご協力をお願い

採血にご協力頂ける20歳以上の方を募集しております。

私たちは、血液に含まれる体内への侵入物（細菌、ウイルス、カビ、酵母など）に対する多くの抗体を1回の検査で調べる技術（タンパク質マイクロアレイ）を開発しています。この技術を利用し、診断薬・治療薬の開発をするにあたり、採血にご協力いただける方を募集しております。



新型コロナウイルス
採血ボランティア募集
詳細ページ・登録はこちらから

お問い合わせ

E-mail: trzaidan@ftrf.jp

TRセンター採血ボランティア募集ページ

<https://www.fmu.ac.jp/home/trc/cooperation-in-research/>



採血ボランティアの登録から採血までの手順

登録・採血までの流れ

下記ページより参加したいボランティアのページへ
<https://www.fmu.ac.jp/home/trc/cooperation-in-research/>

アンケートに回答

TRセンターよりメールにてご連絡いたします

採血日の調整

試験説明、同意取得、採血

採血概要

新型コロナウイルス採血場所

・東都クリニック（東京都千代田区）

- ▶ 上記病院にて、血液を24 mL程度ご提供いただきます。
- ▶ ご協力いただいた方には、ご自宅から採血場所までの交通費と3,000円のクオカードを進呈いたします。

お問い合わせ

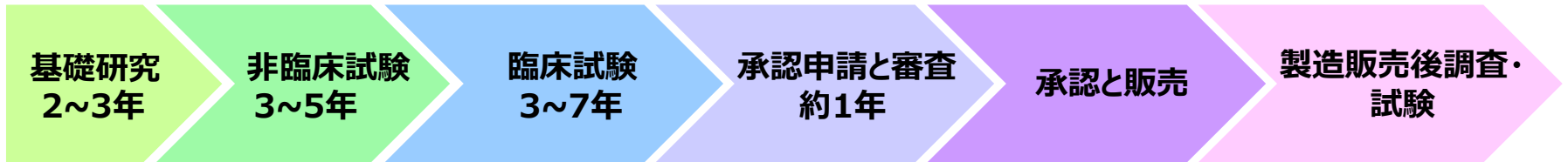
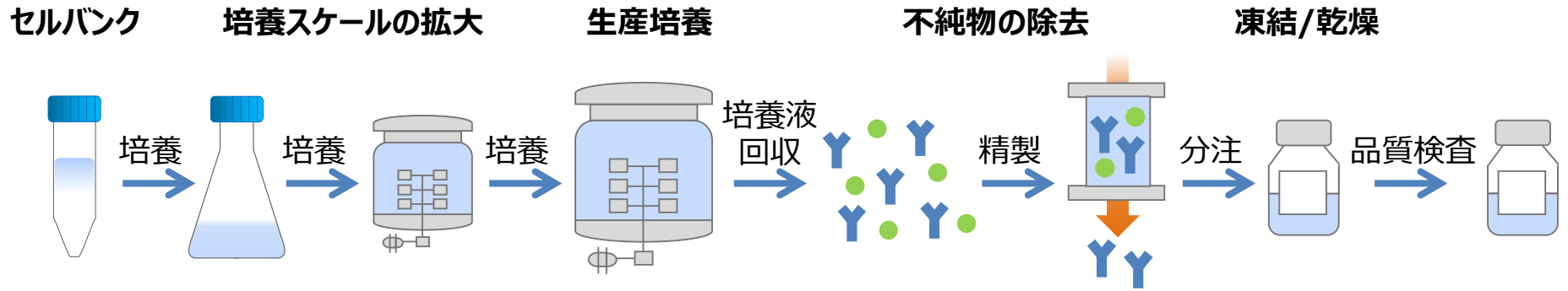
E-mail: trzaidan@ftrf.jp

TRセンター採血ボランティア募集ページ

<https://www.fmu.ac.jp/home/trc/cooperation-in-research/>



抗体医薬品の製造と開発の流れ



<p>候補物の発見と創薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗体の取得 ・スクリーニング ・製剤化研究 	<p>新規物質の有効性と安全性の研究</p> <p><非臨床試験></p> <ul style="list-style-type: none"> ・薬効薬理試験 ・薬物動態試験 ・安全性試験 <p><CMC></p> <ul style="list-style-type: none"> ・医薬品製剤設計、工業化検討 ・試験法開発 ・治験薬品質保証 	<p>人を対象とした有効性と安全性の確認</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="716 886 996 1346"> <p><第I相></p> <p>少数の健康な人を対象に副作用などの安全性について確認</p> </td> <td data-bbox="1010 886 1290 1346"> <p><第II相></p> <p>少数の患者さんを対象に有効で安全な投与量や投与方法などを確認</p> </td> <td data-bbox="1304 886 1566 1346"> <p><第III相></p> <p>多数の患者さんを対象に有効性と安全性について既存薬などと比較</p> </td> </tr> </table>			<p><第I相></p> <p>少数の健康な人を対象に副作用などの安全性について確認</p>	<p><第II相></p> <p>少数の患者さんを対象に有効で安全な投与量や投与方法などを確認</p>	<p><第III相></p> <p>多数の患者さんを対象に有効性と安全性について既存薬などと比較</p>	<p>厚生労働省への承認申請と専門家による審査</p> <p>厚生労働省による承認と薬価基準収載</p> <p>販売後の安全性や使用法のチェック</p>
<p><第I相></p> <p>少数の健康な人を対象に副作用などの安全性について確認</p>	<p><第II相></p> <p>少数の患者さんを対象に有効で安全な投与量や投与方法などを確認</p>	<p><第III相></p> <p>多数の患者さんを対象に有効性と安全性について既存薬などと比較</p>						

採血ボランティアのお問い合わせ先

福島医大TRセンターのホームページより 採血ボランティアの応募が可能です

「**福島医大 新型コロナウイルス 採血**」で検索すれば、
下記のページがトップに表示されます。

TRセンター採血ボランティア募集ページ

<https://www.fmu.ac.jp/home/trc/cooperation-in-research/>

E-mail: trzaidan@ftrf.jp

