

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02854

研究課題名（和文）抗イディオタイプ抗体を用いたHIV中和抗体誘導の基礎研究

研究課題名（英文）Induction of HIV neutralizing antibodies by anti-idiotypic antibodies

研究代表者

松下 修三（Matsushita, Shuzo）

熊本大学・ヒトレトロウイルス学共同研究センター・教授

研究者番号：00199788

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：我々はHIV中和抗体であるV3抗体(1C10)とCD4i抗体(4E9C, 916B2)に対する抗イディオタイプ抗体パネルを作成した。これらの抗イディオタイプ抗体が認識するB細胞をHIV感染症例の末梢血からsingle cell sortingで取得し、その生物活性を検討中である。また、1C10に対する5種類の抗イディオタイプ抗体を用いた解析で、#102は感染初期、#87は感染中期、#103は感染後期に結合する細胞がみられ、#92は初期～中期、#103は中期～後期に結合する細胞がみられた。これらのデータは、複数の抗イディオタイプ抗体を用いた中和抗体産生B細胞の段階的誘導の可能性を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HIV感染予防に有効なワクチンが開発できない理由として、中和抗体の誘導が困難という問題がある。近年、広範囲のHIVを中和する抗体分離されたが、その誘導は成功していない。我々は、single cell sortingによって、中和抗体に対する多様な抗イディオタイプ抗体を作成する方法を確立した。抗イディオタイプ抗体は、中和抗体の抗原認識部位に反応し、一部は標的エピトープに類似した構造を取る。本研究の目的は、多様な抗イディオタイプ抗体パネルを作成して、中和抗体産生B細胞集団を解析し、その前駆細胞を同定することにある。これによってHIVワクチン開発への新しい道が開ける。

研究成果の概要（英文）：We established a panel of anti-idiotypic antibodies against the HIV neutralizing antibodies such as V3 antibody (1C10) and CD4i antibodies (4E9C, 916B2). B cells recognized by these anti-idiotypic antibodies are obtained from the peripheral blood of HIV-infected cases by single cell sorting, and their biological activities are under investigation. In addition, in the analysis using 5 anti-idiotypic antibodies against 1C10, #102-reactive cells were found in the early stage of infection, #87 in the middle stage of infection, #103 in the late stage of infection were found. In the case of #92 the binding cells were found in the early to middle stage, and #103 cells that bound in the middle to late stages were observed. These data suggest the stepwise induction of neutralizing antibody-producing B cells with multiple anti-idiotypic antibodies.

研究分野：感染症内科学

キーワード：感染症 内科 ウイルス

1. 研究開始当初の背景

2017年7月に開催された第9回 HIV Science 国際会議(IAS 2017)で、NIAIDのFauci所長は、抗ウイルス療法(antiretroviral therapy: ART)の進歩によって、感染予防効果のある早期治療(Treatment as Prevention: TasP)、HIV感染ハイリスク集団への暴露前予防投与(preexposure prophylaxis: PrEP)など、様々なHIV感染予防法の有効性は証明されたが、やはり「HIVワクチンなしにHIVの流行を終わらせることはできない」と結論付けた。WHOは、2014年に90-90-90 by 2020の目標を立てた。すなわち2020年までに全HIV感染例の90%が検査を受け、そのうち90%がARTを受け、90%で治療が成功することによって、2030年にはHIV感染症はコントロール可能になるとした(UNAIDS: FAST-TRACK Ending the AIDS epidemic by 2030)。しかしながら、2016年現在、世界の全HIV感染例3670万人中ART治療下にあるのは1950万人(54%)に過ぎず、残りの1720万人は無治療である(UNAIDS Fact sheet July, 2017)。現状の1950万人の治療を継続したまま、1720万人の治療を開始し、毎年新規に判明する100~180万人の症例の治療をおこない、さらに、リスクのある人々にPrEPを供給するとすると、これらにかかる費用は、3500億ドルと莫大なものとなると推定されている(UNAIDS2016: HIV investments)。また、米国においても、PrEPが必要と考えられる120万人のハイリスク集団の10%程度しかプログラムに参加していない事実がある。以上のことから、TasPやPrEPのみで、HIV感染をコントロールするのは現実的には不可能と考えられる。このような世界的背景から、新規感染阻止に有効なHIVワクチン開発に対する期待は、ますます高まっている(J. Medlock et al., Proc Natl Acad Sci 114,4017-4022, 2017)。

これまで多くの努力がなされてきたにもかかわらず、HIV感染予防に有効なワクチンが開発されていない最も大きな理由は、既存のワクチン戦略では、HIV-1に対する中和抗体が誘導されない点にある。一方、近年の研究で、広範囲の分離株を中和する抗体、broad neutralizing antibody (bnAb)を持つ症例が同定され、単クローン抗体が分離された。bnAbを持つ症例の詳細な検討から、中和抗体産生細胞に分化する前駆B細胞を推定し、変異エンベロープ抗原を段階的に免疫する方法が試されたが、中和抗体の誘導はできていない。これらの背景から、本研究課題の核心をなす学問的問いは、「HIV中和抗体はどのようにして誘導されるか」を明らかにする点にある。中和抗体産生のB細胞系譜を辿ることによって中和抗体産生前駆B細胞を同定し、HIVワクチン開発への新しい道を開く。

2. 研究の目的

本研究の最終的目的地は、中和抗体を誘導するHIV感染予防ワクチンの作成である。これまで、既存の方法を用いて行われたHIVワクチン開発で、最も大きな問題は、HIVを中和する抗体が誘導されないことであった。近年の中和抗体(bnAb)の同定によって、様々なワクチン開発研究が行われてきた。たとえば、ウイルスのエンベロープ(ENV)3量体構造に類似したSOSIP抗原(Voss J.E. et al., Cell Reports 21, 222-235, 2017)やB前駆細胞が持つgermline(生殖細胞系)配列を標的とした抗原(Steichen J.M. et al., Immunity 45,483-496, 2016, Jardine J.G. et al., Science 351,1458-1463, 2016)感染者でみられるbnAbを産生するB細胞系譜(lineage)の成熟を模倣するsequential immunization (Briney B. et al., Cell 166, 1459-1470, 2016., Escolano, A. et al., Cell 166, 1445-1458, 2016., Tian, M. et al., Cell 166, 1471-1484, 2016)などである。これらは、bnAbから推測される前駆型の免疫グロブリン遺伝子を持つトランスジェニックマウスを標的にしており、前駆細胞の刺激は可能であるもののbnAbの誘導は証明されていない。このような結果になった理由として、bnAb産生の前駆細胞が持つ抗体配列が、ナイーブB細胞のgermline配列であるという仮説が間違っている可能性がある。すなわち、真の前駆細胞は、自己抗原を

含む別の抗原に暴露されたメモリーB細胞である可能性が十分考えられる。これまで、bnAbに自己抗体と共通する性質(CDRH3が長い、自己抗原との交差反応性またはpolyreactivityがある)は議論されてきたが、前駆細胞に関する議論はほとんどなかった(Gruell H. and Klein F. Nature Med. 20, p478-479, 2014)。この前駆B細胞を辿る方法として、抗イディオタイプ抗体はもっとも適切な道具と考えられる。

本研究の独創的なもう一つの点は、多様な抗イディオタイプ抗体パネルの作成法である。従来の抗イディオタイプ抗体作成の方法では、中和抗体を免疫したマウスの脾臓から作成したハイブリドーマの単クローン抗体を、結合抑制試験などでスクリーニングし、活性の強いものだけ残していたため、このような解析の応用に不向きだった。今回、cell sorter (FACS) を用いた single cell sorting によって様々な親和性を持った抗イディオタイプ抗体のパネルを作成することが可能となり、抗原構造への交差反応は保ちながらも、むしろ親和性は弱い B 細胞レセプター (B-cell receptor: BCR) を持つ前駆 B 細胞を同定することが可能になる。このような発想は、これまでにないもので創造性に富むものである。

3. 研究の方法

- (1) 新規中和抗体並びに既存の中和抗体をマウスに免疫し、免疫した脾臓細胞から、中和抗体特異的抗イディオタイプ抗体産生 B 細胞を single cell sorting で分離する。CD19+ B220+, IgM-, IgG+ などで分取し、ビオチン化した中和抗体で single cell sort する。細胞に関しては、RT-PCR 後に VH と VL を PCR で増やしそれぞれクローニングして、293T 細胞または CHO にて抗体蛋白を得る。中和抗体に対する結合抑制活性、中和活性の抑制試験などにより、複数の特徴を持つ抗イディオタイプ抗体のパネルを作成する。
- (2) これら抗イディオタイプ抗体パネルを用いて、HIV 非感染者、及び HIV 感染患者サンプルにおける前駆 B 細胞を含む BCR に交差するイデオトープを持つ細胞を同定し、single cell sorting で細胞を分離し、ENV 抗原への反応性、中和活性を検討する。
- (3) シングルセルレベルでの RNA シークエンシングにより、前駆 B 細胞の BCR 遺伝子解析を行い、得られた配列を元にリコンビナント抗体を作成する。
- (4) 新たな HIV 中和抗体誘導ワクチンの作成には、モデル動物が必要である。抗イディオタイプ抗体パネルを用いて、SHIV 感染、非感染モデル動物における B 細胞の反応性を検討する。反応の見られる抗体に関しては、抗イディオタイプ抗体の免疫による中和抗体の誘導を試みるが、ヒト免疫グロブリンの抗原性を最小にするために、scFv 化するなどの工夫を行う。これまでの研究で scFv 作成・精製技術は確立している。

4. 研究成果

本研究課題には、1. 中和抗体に対する抗イディオタイプ (anti-Id) 抗体の作成、2. anti-Id 抗体パネルを用いた B 細胞集団の解析、3. 中和抗体産生前駆 B 細胞の同定、4. 新たな HIV 中和抗体誘導ワクチンの作成の 4 つ段階がある。初年度は研究の第一段階として、HIV 中和抗体に対して、抗イディオタイプ抗体のパネルを作成した。即ち、中和抗体をマウスに 5 回免疫し、免疫したマウスの脾臓細胞から、CD19+ B220+, IgM-, IgG+ 細胞をマグネットソートで分取した分画を、ビオチン化した中和抗体を用いて FACS Aria III を用いて single cell sort した。回収した細胞に関しては、RT-PCR 後に VH と VL を PCR で増やし、それぞれクローニングして、293T 細胞または CHO にて抗体蛋白を得て、protein A column を用いて精製した。中和抗体に対する結合抑制活性、中和活性の抑制試験などにより、複数の特徴を持つ抗イディオタイプ抗体のパネルを作成した。2 種類の CD4i 抗体 (916B2 と 4E9C) 及び V3 (1C10) に対する、抗イディオタイプ抗体をそれぞれ、10 種類、8 種類、5 種類作成した。これらの抗イデ

イオタイプ抗体パネルは、それぞれ免疫した抗体の結合抑制試験でスクリーニングした中から、交差抑制試験、交差結合試験などによって選別した。

抗 V3 抗体 (1C10) に対して誘導した 5 種類の抗イデオタイプ (anti-Id) 抗体は、1C10 の結合のみを抑制し、他の 5 種類の V3 抗体の結合は抑制しなかった。1C10 を部分的に germ line に戻した抗体の変異体を作成し、これらの 5 種類の抗体の反応を調べたところ、#87, #102, #103 の 3 種類の抗体が CDRH2 を認識し、G46 抗体が CDR1、#92 は CDRH3 と FR3 を含むイデオトープに反応するものと考えられた (図 1)。anti-Id 抗体パネルを用いて、HIV 感染症例の血清をスクリーニングし、イデオトープを共有する抗体を持つ症例を同定した。さらに当該症例の末梢血から、anti-Id 抗体が認識する B 細胞を single cell sorting で取得し、anti-Id 抗体への結合活性や中和抗体の標的に対する結合活性を評価した。様々な成熟段階にある 1C10 へ結合を評価する為、1C10 が分離された症例の HIV 感染初期から 3 点の採血時期での anti-Id 抗体への反応性を解析した。末梢血単核球より B 細胞を分離後、BD Aria III を用いて CD19+7AAD-IgM-IgG+ の分画から、ビオチン化 anti-Id 抗体に結合する細胞を single cell sort した。Anti-id 抗体 #102 は感染初期、#87 は感染中期、#103 は感染後期に結合する細胞がみられ、#92 は初期～中期、#103 は中期～後期に結合する細胞がみられた。また #92 と #103 の反応はより後期のサンプルの方が強い傾向にあった。これらのデータは、複数の anti-Id 抗体を用いた中和抗体産生 B 細胞の段階的誘導の可能性を示唆する。

CD4i 抗体 (916B2 と 4E9C) に対する、抗イデオタイプ抗体は、それぞれ 10 種類、8 種類分離したが、コントロール IgG への結合試験、非感染者の B 細胞への交差反応性の検討を繰り返し行い、全く交差反応性がない抗イデオタイプ抗体として 4E9C に対して 4G8D、916B2 に対して 9J6C が選択された。これら抗イデオタイプ抗体を用いて、HIV 感染患者サンプルにおける前駆 B 細胞を含む BCR に交差するイデオトープを持つ細胞を同定し、single cell sorting で細胞を分離し、ENV 抗原への反応性、中和活性を検討する。4G8D に対する anti-anti-Id として 39 クローンが得られ、現在解析中である。

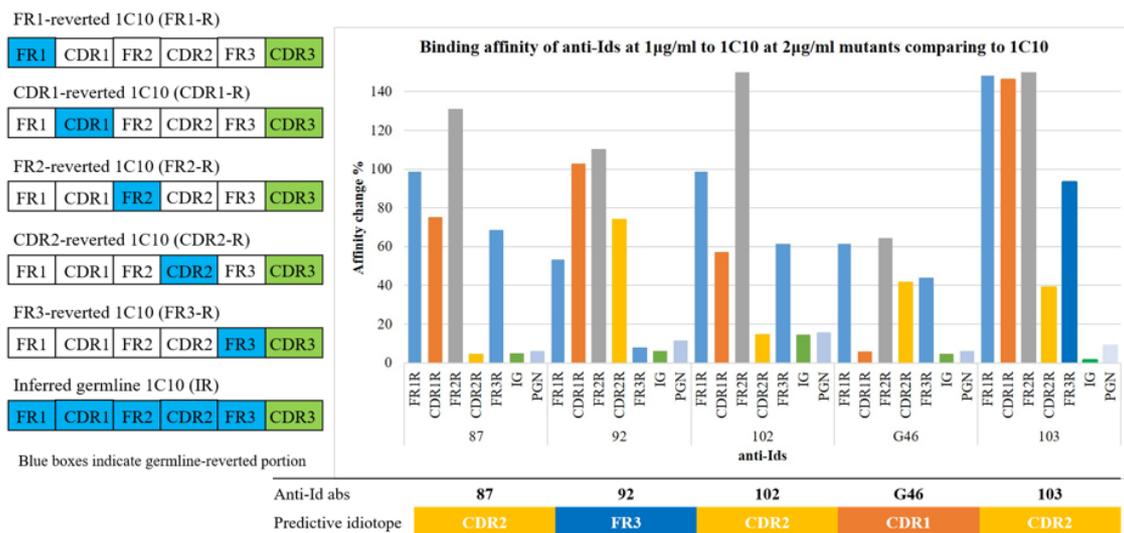


図 1. Germline 配列置換による 1C10 に対する抗イデオタイプ抗体の解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Maeda Y, Takemura T, Chikata, Kuwata T, Terasawa H, Fujimoto R, Kuse N, Akahoshi T, Murakoshi H, Tran G, Zhang Y, Pham C, Pham A, Monde K, Sawa T, Matsushita S, Nguyen T, Nguyen K, Hasebe F, Yamashiro T, and Takiguchi M.	4. 巻 94
2. 論文標題 Existence of replication-competent minor variants with different coreceptor usage in plasma from HIV-1-infected individuals.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Virol.	6. 最初と最後の頁 e00193-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00193-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Matsuoka S, Kuwata T, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda M, Sano M, Okazaki M, Yamamoto Y, Shimizu M, Matsushita S, Seki Y, Saito A, Sakawaki H, Hirsch V, Miura T, Akari H, Matano T.	4. 巻 95
2. 論文標題 A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Virol.	6. 最初と最後の頁 e02455-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.02455-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kobayakawa T, Tsuji K, Konno K, Himeno A, Masuda A, Yang T, Takahashi K, Ishida Y, Ohashi N, Kuwata T, Matsumoto K, Yoshimura K, Sakawaki H, Miura T, Harada S, Matsushita S and Tamamura H.	4. 巻 64
2. 論文標題 Hybrids of Small-Molecule CD4 Mimics with Polyethylene Glycol Units as HIV Entry Inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 1481-1496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.0c01153	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kaku Yu, Kuwata Takeo, Gorny Mirosław K., Matsushita Shuzo	4. 巻 -
2. 論文標題 Prediction of contact residues in anti-HIV neutralizing antibody by deep learning	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2019.496	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Alam Mohammad Mamun, Kuwata Takeo, Tanaka Kazuki, Alam Muntasir, Takahama Shokichi, Shimura Kazuya, Matsuoka Masao, Fukuda Natsuki, Morioka Hiroshi, Tamamura Hirokazu, Matsushita Shuzo	4. 巻 20
2. 論文標題 Synergistic inhibition of cell-to-cell HIV-1 infection by combinations of single chain variable fragments and fusion inhibitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100687 ~ 100687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100687	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Pisil Yalcin, Yazici Zafer, Shida Hisatoshi, Matsushita Shuzo, Miura Tomoyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Specific Substitutions in Region V2 of gp120 env confer SHIV Neutralisation Resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 181 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens9030181	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Stanoeva KR, Konig A, Fukuda A, Kawanami Y, Kuwata T, Satou Y, Matsushita S	4. 巻 78
2. 論文標題 Total HIV-1 DNA Dynamics and Influencing Factors in Long-Term ART-Treated Japanese Adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes	6. 最初と最後の頁 239 ~ 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/QAI.0000000000001662	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Thida Win, Kuwata Takeo, Maeda Yosuke, Yamashiro Tetsu, Tran Giang Van, Nguyen Kinh Van, Takiguchi Masafumi, Gatanaga Hiroyuki, Tanaka Kazuki, Matsushita Shuzo	4. 巻 508
2. 論文標題 The role of conventional antibodies targeting the CD4 binding site and CD4-induced epitopes in the control of HIV-1 CRF01_AE viruses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 46 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.11.063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Siddiqui Rokeya, Suzu Shinya, Ueno Mikinori, Nasser Hesham, Koba Ryota, Bhuyan Farzana, Noyori Osamu, Hamidi Sofiane, Sheng Guojun, Yasuda-Inoue Mariko, Hishiki Takayuki, Sukegawa Sayaka, Miyagi Eri, Strebel Klaus, Matsushita Shuzo, Shimotohno Kunitada, Ariumi Yasuo	4. 巻 14
2. 論文標題 Apolipoprotein E is an HIV-1-inducible inhibitor of viral production and infectivity in macrophages	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1007372-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1007372	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayakawa Takuya, Ohashi Nami, Hirota Yuki, Takahashi Kohei, Yamada Yuko, Narumi Tetsuo, Yoshimura Kazuhisa, Matsushita Shuzo, Harada Shigeyoshi, Tamamura Hirokazu	4. 巻 26
2. 論文標題 Flexibility of small molecular CD4 mimics as HIV entry inhibitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 5664 ~ 5671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2018.10.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Komatsu Ayami, Ikeda Atsushi, Kikuchi Akio, Minami Chiaki, Tan Motomu, Matsushita Shuzo	4. 巻 41
2. 論文標題 Osteoporosis-Related Fractures in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Tenofovir Disoproxil Fumarate: An Observational Cohort Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Safety	6. 最初と最後の頁 843 ~ 848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40264-018-0665-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Mohammad Mamun Alam, Takeo Kuwata, Kazuki Tanaka, Muntasir Alam, Shokichi Takahama, Kazuya Shimura, Masao Matsuoka, Natsuki Fukuda, Hiroshi Morioka, Hirokazu Tamamura and Shuzo Matsushita
2. 発表標題 Synergistic Inhibition of cell-to-cell infection of HIV-1 by the combination of single chain fragment variables (scFvs) and fusion inhibitors.
3. 学会等名 10th IAS Conference on HIV Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kuwata T, Ishii H, Matsuoka S, Sekizuka T, Kuroda M, Harada S, Matsushita S, Seki Y, Sakawaki H, Miura T, Akari H, Matano T.
2. 発表標題 VH gene polymorphism associated with potent anti-SIV neutralizing antibody induction.
3. 学会等名 The Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 郭 悠, MD Hassan Zahid, Shashwata Biswas, 桑田岳夫, 松下修三.
2. 発表標題 single cell sortingとdeep learningを用いた抗イデオタイプ抗体による抗V3 loop抗体分化の系統学的検討.
3. 学会等名 第33回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shashwata B., Tanaka K., Kaku Y., Kuwata T., Matsushita S.
2. 発表標題 Anti-idiotype antibodies of neutralizing antibodies targeting CD4-induced (CD4i) epitope on HIV-1 gp120.
3. 学会等名 第33回日本エイズ学会・学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hasan MD Zahid, Kaku Yu, Kazuki Tanaka, Takahama Shokichi, Kuwata, Takeo., Matsushita Shuzo.
2. 発表標題 Isolation of a monoclonal antibody from a patient infected with HIV-1 subtype AG
3. 学会等名 第33回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Thida W, Kuwata T, Maeda Y, Tran G V, Nguyen K V, Takiguchi M, Gatanaga H and Matsushita S
2. 発表標題 Role of Conventional Antibodies in Control of HIV-1 CRF01_AE viruses
3. 学会等名 HIV Research for Prevention 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Lin K H, Kuwata T, Thida W, Shimizu M and Matsushita S
2. 発表標題 Analysis of the envelope gene in the patient treated with maraviroc
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mamun M A, Maruta Y, Tanaka K, Alam M, Thida W, Takahama S, Kuwata T and Matsushita S
2. 発表標題 Synergistic inhibition by single chain fragment variables and fusion inhibitors in both cell-free and cell-associated HIV-1 infections
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 郭悠、桑田岳夫、田中和樹、Biswas Shashwata、Zahid MD Hassan、松下修三
2. 発表標題 抗イディオタイプ抗体による抗V3中和単クローン抗体産生B細胞単離方法の検討
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mamun M., Maruta Y., Tanaka K., Muntasir A, Thida W., Takahama S., Kuwata T., Shimura K., Matsuoka M., Tamamura H., Matsushita S.
2. 発表標題 Synergistic inhibition of both cell-free and cell-associated HIV-1 infections by single chain fragment variables and fusion inhibitors.
3. 学会等名 19th Kumamoto AIDS seminar.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Thida W., Kuwata T., Maeda Y., Yamashiro T., Tran G.V., Nguyen K.V., Takiguchi M., Gatanaga H., Tanaka K., Matsushita S.
2. 発表標題 ADCC activity of HIV-1 Env-specific monoclonal antibodies against subtype B and CRF01_AE viruses from Japan and Vietnam.
3. 学会等名 19th Kumamoto AIDS seminar
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kaku Y., Tanaka K., Shashwata B., Hassan Z., Kuwata T., Matsushita S.
2. 発表標題 Development of anti-idiotypic antibodies for neutralizing antibodies against V3-loop of HIV-1.
3. 学会等名 19th Kumamoto AIDS seminar
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shaswata Biswas, Kazuki Tanaka, Kaku Yu, Takeo Kuwata, Shuzo Matsushita.
2. 発表標題 Anti-idiotypic antibodies of neutralizing antibodies targeting CD4-induced (CD4i) epitope.
3. 学会等名 21st Kumamoto AIDS Seminar.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hasan Md Zahid, Takeo Kuwata, Yu Kaku, Tanaka Kazuki, Shokichi Takahama, Shuzo Matsushita.
2. 発表標題 Isolation of a monoclonal antibody from a patient infected with HIV-1 subtype AG.
3. 学会等名 21st Kumamoto AIDS Seminar.
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 抗HIV抗体の製造方法	発明者 松下修三；桑田岳夫； 清水 衛；富田正浩； 道下真弘	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-203114	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計3件

産業財産権の名称 抗HIV-1 V3抗体1C10 (0.5) に結合する抗体及びその抗原結合断片並びにその応用	発明者 松下修三、桑田岳 夫、郭悠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-180305	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 抗HIV抗体の製造方法	発明者 松下修三、桑田岳 夫、清水衛、富田正 浩、道下真弘	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/042184	取得年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 抗HIV抗体及びその製造方法	発明者 松下修三、桑田岳 夫、清水衛、富田正 浩、道下真弘	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、18023TW36	取得年 2019年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------