

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03511

研究課題名(和文) 次世代抗体設計に資するマルチスケール解析による二重特異性抗体の超活性化機構の理解

研究課題名(英文) Consideration on the high activation mechanism of bispecific antibodies by multi-scale analysis for the design of next-generation antibodies

研究代表者

熊谷 泉 (Kumagai, Izumi)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・客員教授

研究者番号：10161689

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)：二重特異性抗体の分子構造の違いがもたらす超高活性化機構の解明に向けて、種々の解析技術を駆使した評価を行った。原子間力顕微鏡を用いた細胞間架橋度測定の結果、細胞間をより強い力で架橋できる構造であることが超高活性化を引き起こすには重要であることが明らかになった。また、抗体抗原複合体を透過電子顕微鏡ネガティブ染色法による単粒子解析を行うことで、治療薬としての有効性が外挿できることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

既存の抗体医薬の治療満足度は必ずしも高くないため、より強力な薬効を示す次世代抗体の開発が進められている。二重特異性抗体は特に期待が寄せられている形態のひとつであり、このため高い活性をもたらす構造の解明は待ち望まれている。有効性と相関がみられた原子間力顕微鏡を用いた細胞間架橋度測定法、および治療薬としての有効性の外挿が期待される抗体抗原複合体の電子顕微鏡単粒子解析は、今後より実用的な二重特異性抗体の開発に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the high activation mechanism of bispecific antibodies caused by the differences in the molecular configuration, we evaluated them through various analytical techniques. The result of evaluation of the intercellular cross-linking abilities using atomic force microscopy (AFM)-sensing revealed that it is important to have a structure that can cross-link cells with a stronger force for the induction of high activity. In addition, it was clarified that the effectiveness as a therapeutic agent can be explained by negative stain single particle analysis of the antibody-antigen complex using a transmission electron microscope.

研究分野：タンパク質工学、生物化学

キーワード：二重特異性抗体 マルチスケール解析 次世代抗体設計

## 1. 研究開始当初の背景

### (本文)

#### 【本研究の学術的背景】

抗体開発に遺伝子工学が導入された 1990 年代以降、医薬化が急速に進展し、現在では世界の医薬品売上 10 位以内の過半数を占めている。2018 年のノーベル医学生理学賞は、抗体医薬品を用いた免疫チェックポイント阻害によるがん治療薬の開発に対して本庶佑、JP Allison 両氏に贈呈され、また、抗体医薬開発への寄与が大きいファージ提示法が同年のノーベル化学賞の対象となったことからこの分野の重要性が伺える。抗体は他の生物製剤とは異なり、タンパク質構造の観点から、極めて高い拡張性を秘めている点に特徴がある。抗体は共通の枠組み構造、即ちドメインの積み木細工と見ることができ、重要な点は構造単位が機能単位に対応しており、ドメインの組み換えが機能の組み換えに反映される点である。例えば、抗体の変換領域断片 (Fv) を構成する VH と VL を短いリンカーで繋げると、二量体化して 2 価の低分子抗体断片が作製できる。この時、抗原結合能の異なる 2 種の Fv を繋げると、2 分子間を架橋可能な低分子型の二重特異性抗体を作製することが出来る (図 1)。研究代表者はこれまで、がん細胞と免疫細胞の両者に結合する二重特異性抗体を用い、がん組織近傍に免疫細胞を特異的に集積させることで効果的に死滅させる「がん免疫療法」の開発に取り組んできた。その過程で、二重特異性抗体のドメインの連結順の改変により、抗腫瘍活性が大幅に変化して“超高活性化”することを見出した。

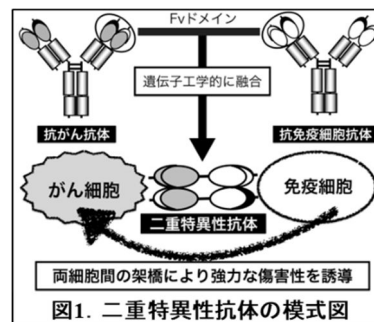


図1. 二重特異性抗体の模式図

具体的には、がん関連抗原であるヒト上皮増殖因子受容体 (EGFR) に結合する抗体と、T 細胞表面上の CD3 に結合する抗体を用いた二重特異性抗体 Ex3 は、VH - VL の順でドメインを連結した場合に比べ、VL - VH に並び変えるだけで、1000 倍程の超高活性化が確認された (図 2, *Protein Eng Des Sel*, 26, 359 (2013), *MAbs*, 6, 1243 (2014), 米国登録番号:9,315,584(他)。米国食品医薬品局 (FDA) で認可されている唯一の低分子二重特異性抗体医薬 blinatumomab の開発グループも、網羅的なドメインの連結順の改変検討を行っており (*Mol Immunol*, 43, 1129 (2006))、超高活性化に関する研究は二重特異性抗体を開発する上で優先的に取り組むべき重要課題のひとつとして認識されている。

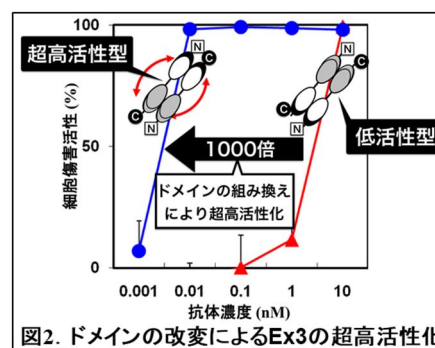


図2. ドメインの改変によるEx3の超高活性化

## 2. 研究の目的

研究代表者は先行研究に於いて、このドメインの連結順の改変による超高活性化機構を明らかにするために、様々な二重特異性抗体の分子特性を多角的に解析してきた。同一の分子種で、分子構造の違いが生物活性の違いに反映していることを明らかにした世界的にも唯一の研究例である。残された課題は、これらの分子構造の違いがもたらした超高活性化機構の解明である。

本研究では最先端のマルチスケール解析により、二重特異性抗体で架橋された、がん細胞と免疫細胞のインターフェイスを描像し、空間配置の違いが、如何に細胞間架橋の違いをもたらし、また超高活性化を引き起こすのかを明らかにし、さらにその一般性を検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

二重特異性抗体の分子構造の違いがもたらす超高活性化機構の解明に向けて、主に 1. 顕微鏡観察による細胞同士の動的会合イベントの理解、および 2. 電子顕微鏡を用いた二重特異性抗体-標的抗原複合体の観察、の観点から研究を進めた。

### (1) 顕微鏡観察による細胞同士の動的会合イベントの理解

光学顕微鏡のタイムラプス観察により、二重特異性抗体の添加による、がん細胞、T 細胞の動的挙動を観察し、低活性化型と超高活性化型構造の違いがもたらす、がん細胞への相互作用様式の違いを明らかにすることを目指した。また、原子間力顕微鏡 (Atomic Force Microscope: AFM) を用いて、細胞間架橋度測定を行うことで、低活性化型と超高活性化型構造の違いがもたらす、細胞間を架橋する力学的な相互作用の差とがん細胞傷害活性との相関を議論することを目指した。

### (2) 電子顕微鏡を用いた二重特異性抗体-標的抗原複合体の観察

電子顕微鏡を用いて、二重特異性抗体と標的抗原との複合体を観察することで、超高活性化をもたらした空間的配置の詳細を描像することを目指した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 顕微鏡観察による細胞同士の動的会合イベントの理解

がん細胞、およびT細胞株を播種したプレートに、二重特異性抗体を添加し、個々の細胞の動的挙動と、がん細胞殺傷の過程を光学顕微鏡で経時観察を行った。しかしながら、細胞密度や抗体濃度を変化させても、二重特異性抗体の分子構造の違いがもたらす細胞間架橋能の違いの理解には至らなかった。そこで、AFMを用いた二重特異性抗体が介するT細胞とがん細胞間の細胞間架橋度評価を行った(図3)。がん細胞は、二重特異性抗体 Ex3 の評価に用いてきたヒト胆管

がん細胞株 TFK-1、T細胞は、ドナー間のロット差をなくすため正常T細胞ではなくT細胞株である Jurkat 細胞を用いた。先端に細胞径と同等の半球の金属カップを取り付けたAFMのセンサーチップを用いて1細胞を捕捉し、がん細胞に接触させた後、それらを引き

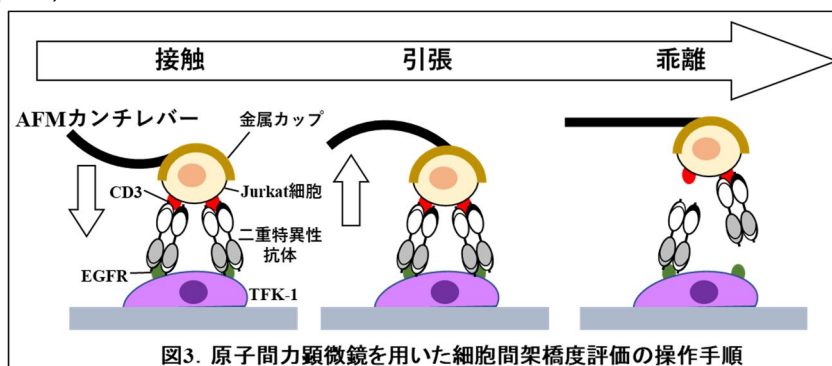


図3. 原子間力顕微鏡を用いた細胞間架橋度評価の操作手順

離す際のフォースカーブを測定した。二重特異性抗体が介する細胞間架橋度は2細胞間の接着を破断する際の仕事で表した。結果、二重特異性抗体が介する細胞間架橋度を評価可能であることが分かり、また低活性型に対し、超高活性型の方が、立体障害の回避等が寄与したと考えられる、より強い細胞間架橋度を示した。低活性型と超高活性型の分子構造の違いによる細胞間の架橋度の差異が、細胞間架橋を作用機序とする二重特異性抗体の効果の強弱をもたらしている可能性が示された(図4, *Biosens Bioelectron*, 178, 113037 (2021))。即ち、超高活性化を引き起こすには細胞間をより強い力で架橋できる構造であることの重要性が示された。

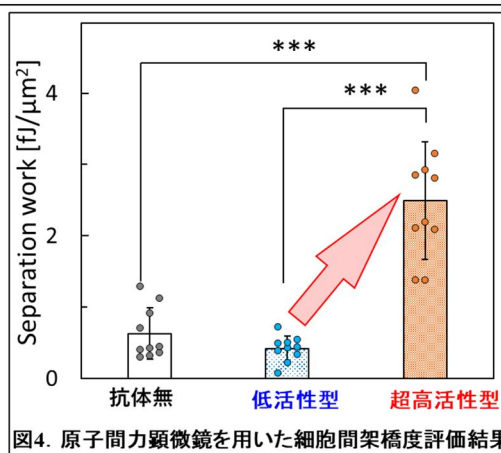


図4. 原子間力顕微鏡を用いた細胞間架橋度評価結果

##### (2) 電子顕微鏡を用いた二重特異性抗体-標的抗原複合体の観察

これまで、Ex3の親抗体である抗EGFR抗体528とEGFRの共結晶構造解析も成功していない。そこで、まずパepsin消化により528 IgGから528 Fabを調製し、EGFRとの複合体の分子構造を解明するために、透過電子顕微鏡ネガティブ染色法による単粒子解析を行った。分子構造の違いを議論するに足る解像度であったため、既存の抗体医薬との結合活性、および構造比較を行った。528 IgGは、市販されている抗EGFR抗体医薬セツキシマブと、互いに結合に際して競合することが以前から知られている(*Proc Natl Acad Sci U S A*, 80, 1337 (1983))。既報のセツキシマブとEGFRとの共結晶構造との重ね合わせを行うことで、確かに競合している様子が明らかになった。一方で、結合領域、および結合角度は差がみられた。がん細胞上のEGFRには変異がしばしばみられ、中には図5に示したSer 492の変異などセツキシマブの結合を低下させ、抵抗性を獲得する変異も知られている(*Nat Med*, 18, 221 (2012))。重ね合わせ像により、この変異箇所は528の結合領域には含まれていないことが分かり、このためセツキシマブ抵抗性のがんに対して、Ex3など528に基づく二重特異性抗体は効果を示す可能性が示された(*Sci Rep*, 11, 5790 (2021))。

FabとEGFRの解析により、電子顕微鏡を用いた分子構造の解析が極めて有効であることが示されたため、二重特異性抗体の解析へと進めた。調製途中での解離等による副生成物の混在を低減させるために一本鎖化させた低活性型と超高活性型二重特異性抗体を用いることとした。一本鎖化により分子量が大きくなり大腸菌を用いた調製が困難であるため、調製実績のある、分岐能に優れたプレビパチルス菌を用いることとした(*MAbs*, 10, 854 (2018))。別途調製した組換え標的抗原と混合後、複合体をゲルろ過で分取したものを試料として用いて、電子顕微鏡観察を行った。結果、がん細胞傷害活性が異なる二重特異性抗体間で、抗原に結合した際の構造が大きく異なる様子が観察された。精密構造解析までは至らなかったが、今後の研究展開に大いに期待が持たれる結果である。

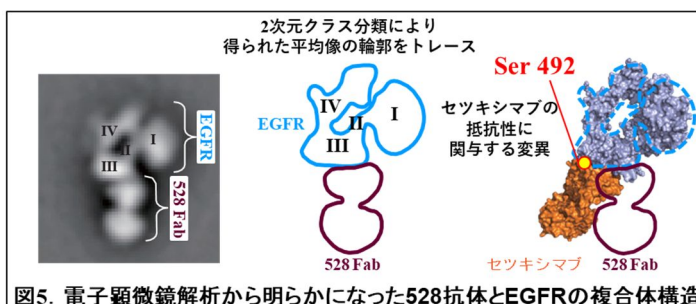


図5. 電子顕微鏡解析から明らかになった528抗体とEGFRの複合体構造

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Miura D., Kimura H., Tsugawa W., Ikebukuro K., Sode K., Asano R.	4. 巻 234
2. 論文標題 Rapid, convenient, and highly sensitive detection of human hemoglobin in serum using a high-affinity bivalent antibody-enzyme complex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Talanta	6. 最初と最後の頁 122638
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.talanta.2021.122638	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 Maejima A., Ishibashi K., Kim H., Kumagai I., Asano R.	4. 巻 178
2. 論文標題 Evaluation of intercellular cross-linking abilities correlated with cytotoxicities of bispecific antibodies with domain rearrangements using AFM force-sensing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biosensors and Bioelectronics	6. 最初と最後の頁 113037
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bios.2021.113037	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 Kamakura D., Asano R., Yasunaga M.	4. 巻 14 (11)
2. 論文標題 T Cell Bispecific Antibodies: An Antibody-Based Delivery System for Inducing Antitumor Immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 1172
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ph14111172	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 浅野竜太郎, 真壁幸樹, 田中良和, 熊谷 泉	4. 巻 278 (6)
2. 論文標題 二重特異性がん治療抗体の機能的な構造の理解に向けたあゆみ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 617-622
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Oda M., Asano R	4. 巻 23 (3)
2. 論文標題 Fabrication of Fragment Antibody-Enzyme Complex as a Sensing Element for Immunosensing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031335	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 浅野竜太郎, 熊谷 泉	4. 巻 80 (1)
2. 論文標題 低分子型二重特異性抗体の高機能化戦略	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 バイオサイエンスとインダストリー	6. 最初と最後の頁 40-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Shota Shiga, Koki Makabe	4. 巻 89(7)
2. 論文標題 Structural analysis of the $\beta$ -sheet edge of peptide self-assembly using a model protein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proteins	6. 最初と最後の頁 845-852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prot.26063	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 Yuki Ito, Takuya Araki, Shota Shiga, Hiroyuki Konno, Koki Makabe	4. 巻 23(2)
2. 論文標題 Surface Engineering of Top7 to Facilitate Structure Determination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23020701	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 Ishida K., Tsukamoto Y., Horitani M., Ogawa T., Tanaka Y.	4. 巻 85(9)
2. 論文標題 Biochemical properties of CumA multicopper oxidase from plant pathogen, <i>Pseudomonas syringae</i> .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biosci. Biotech. Biochem.	6. 最初と最後の頁 1995-2002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab123	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 Tagami T., Chen M., Furunaga Y., Kikuchi A., Sadahiro J., Lang W., Okuyama M., Tanaka Y., Iwasaki T., Yao M., Kimura A.	4. 巻 289
2. 論文標題 Structural insights reveal the second base catalyst of isomaltose glucohydrolase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The FEBS J.	6. 最初と最後の頁 1118_1134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.16237	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 Nakazawa H., Onodera-Sugano T., Sugiyama A., Tanaka Y., Hattori T., Niide T., Ogata H., Asano R., Kumagai I., Umetsu M.	4. 巻 160
2. 論文標題 Association behavior and control of the quality of cancer therapeutic bispecific diabodies expressed in <i>Escherichia coli</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical Engineering Journal	6. 最初と最後の頁 107636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bej.2020.107636	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 Kuwahara A., Nagai K., Nakanishi T., Kumagai I., Asano R.	4. 巻 21 (23)
2. 論文標題 Functional Domain Order of an Anti-EGFR × Anti-CD16 Bispecific Diabody Involving NK Cell Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21238914	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 Makabe K., Yokoyama T., Uehara S., Uchikubo-Kamo T., Shirouzu M., Kimura K., Tsumoto K., Asano R., Tanaka Y., Kumagai I.	4. 巻 11 (1)
2. 論文標題 Anti-EGFR antibody 528 binds to domain III of EGFR at a site shifted from the cetuximab epitope	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84171-3	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 Kimura H., Miura D., Tsugawa W., Ikebukuro K., Sode K., Asano R.	4. 巻 175
2. 論文標題 Rapid and homogeneous electrochemical detection by fabricating a high affinity bispecific antibody-enzyme complex using two Catcher/Tag systems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biosensors and Bioelectronics	6. 最初と最後の頁 112885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2020.112885	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 Kamakura D., Asano R., Kawai H., Yasunaga M.	4. 巻 70
2. 論文標題 Mechanism of action of a T cell-dependent bispecific antibody as a breakthrough immunotherapy against refractory colorectal cancer with an oncogenic mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 177-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02667-9	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 Hideki Fujiwara, Shota Shiga, Koki Makabe	4. 巻 526(1)
2. 論文標題 Cooperative unfolding of a single-layer $\beta$ -sheet protein, CPAP G-box	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 105-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.056	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 Sae Namioka, Norio Yoshida, Hiroyuki Konno, Koki Makabe	4. 巻 59(30)
2. 論文標題 Residue-Specific Binding Mechanisms of Thioflavin T to a Surface of Flat -Sheets within a Peptide Self-Assembly Mimic	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2782-2787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.0c00280	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 Takeda K., Tanaka Y., Kaneko J.	4. 巻 168
2. 論文標題 The N-terminal amino-latch region of Hlg2 component of staphylococcal bi-component - haemolysin is dispensable for prestem release to form -barrel pores	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Biochem.	6. 最初と最後の頁 349-354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa052	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 Wakui H., Tanaka Y., Ose T., Matsumoto I., Kato K., Min Y., Tachibana T., Sato M., Naruchi K., Martin F., Hinou H., Nishimura S-I.	4. 巻 11
2. 論文標題 A straightforward approach to antibodies recognising cancer specific glycopeptidic neopeptides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Sci.	6. 最初と最後の頁 4999-5006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0SC00317D	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 Hashimoto T., Ye Y., Ui M., Ogawa T., Matsui T., Tanaka Y.	4. 巻 514 (1)
2. 論文標題 Protein encapsulation in the hollow space of hemocyanin crystals containing a covalently conjugated ligand	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 31-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.062	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 Asano R., Hosokawa K., Taki S., Konno S., Shimomura I., Ogata H., Okada M., Arai K., Nakanishi T., Onitsuka M., Omasa T., Umetsu M., Kumagai I.	4. 巻 10 (1)
2. 論文標題 Build-up functionalization of anti-EGFR × anti-CD3 bispecific diabodies by integrating high-affinity mutants and functional molecular formats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61840-3.	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 Ueda A., Umetsu M., Nakanishi T., Hashikami K., Nakazawa H., Hattori S., Asano R., Kumagai I.	4. 巻 21 (3)
2. 論文標題 Chemically Crosslinked Bispecific Antibodies for Cancer Therapy: Breaking from the Structural Restrictions of the Genetic Fusion Approach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21030711.	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 Hemmi S., Asano R., Kimura K., Umetsu M., Nakanishi T., Kumagai I., Makabe K.	4. 巻 523 (1)
2. 論文標題 Construction of a circularly connected VHH bispecific antibody (cyclobody) for the desirable positioning of antigen-binding sites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 72-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.018.	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 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 前島 敦, 石橋健太, 金賢徹, 熊谷 泉, 浅野竜太郎
2. 発表標題 配向性の異なる二重特異性抗体の原子間力顕微鏡を用いた細胞間架橋能評価
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣野琳子, 浅野竜太郎, 熊谷泉, 池袋一典
2. 発表標題 インターロイキン2 (IL-2) の融合による二重特異性がん治療抗体の高機能化
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦大明, 木村勇斗, 津川若子, 早出広司, 池袋一典, 浅野竜太郎
2. 発表標題 抗体酵素複合体を利用したヘモグロビンの迅速簡便かつ高感度な電気化学測定手法の開発
3. 学会等名 2021年電気化学会秋季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 織田美帆, 平賀健太郎, 塚本夏海, 早出広司, 津川若子, 池袋一典, 浅野竜太郎
2. 発表標題 低分子抗体と乳酸酸化酵素を用いた電気化学イムノセンシング素子の開発
3. 学会等名 2021年電気化学会秋季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hayato Kimura, Ryutaro Asano, Wakako Tsugawa, Kazunori Ikebukuro, Koji Sode
2. 発表標題 Convenient and universal fabrication of high affinity bispecific bivalent antibody-enzyme complex as sensing element using two Catcher/Tag systems
3. 学会等名 BIOSENSORS 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野竜太郎
2. 発表標題 二重特異性抗体医薬の開発: これまでとこれから
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中原維新, 大室朋海, 浅野竜太郎
2. 発表標題 低分子二重特異性抗体の機能改変を目指したプレバチルス菌表面提示
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田梨沙, 中原維新, 中西猛, 浅野竜太郎, 真壁幸樹
2. 発表標題 環状型小型バイスペシフィック抗体(Cyclobody BiTE)の構築と評価
3. 学会等名 2021年度 生物物理学会 北海道支部・東北支部合同例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田梨沙, 中原維新, 中西猛, 浅野竜太郎, 真壁幸樹
2. 発表標題 がん治療薬を指向した環状型小型バイスペシフィック抗体(Cyclobody BiTE)の構築と評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nouran Ghanem, Takashi Matsui, Jun Kaneko, Tomomi Uchikubo-Kamo, Mikako Shirouzu, Tsubasa Hashimoto, Tomohisa Ogawa, Tomoaki Matsuura, Huang Po-Ssu, Takeshi Yokoyama, Yoshikazu Tanaka
2. 発表標題 Design of staphylococcal two-component pore forming toxin to change pore formation property
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中良和
2. 発表標題 サイトカイン受容体を活性化する海洋天然物由来タンパク質の構造的考察
3. 学会等名 R022量子構造生物学委員会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 良和, 影山 大夢, 辺 ひろみ, 増淵 菜弥, 中島 寛也, 小野寺 かこ, 大城 拓未, 松井 崇, 小寺 義男, 小川 智久, 横山 武司, 小松 則夫, 荒木 真理人, 酒井 隆一
2. 発表標題 海洋天然物由来の新規生理活性タンパク質の構造機能解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Maejima, Kenta Ishibashi, Hyonchol Kim, Kazunori Ikebukuro, Izumi Kumagai, Ryutaro Asano,
2. 発表標題 Development of novel quantitative method to evaluate cross-linking ability of bispecific antibodies using atomic force microscopy.
3. 学会等名 第20回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Linko Hirono, Kazunori Ikebukuro, Izumi Kumagai, Ryutaro Asano
2. 発表標題 Development Of Novel Preparation Method For Bispecific Antibody Using Dimerizing Motif And Refolding Procedure
3. 学会等名 第20回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前島 敦, 石橋健太, 池袋一典, 金 賢徹, 熊谷 泉, 浅野竜太郎
2. 発表標題 原子間力顕微鏡を用いたがん細胞傷害活性の異なる二重特異性抗体の細胞間架橋能評価
3. 学会等名 日本化学会第101回春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 葛西豪太, 池袋一典, 早出広司, 浅野竜太郎
2. 発表標題 シアノバクテリアを用いた低分子二重特異性がん治療抗体の発現量の向上を目指した検討
3. 学会等名 日本化学会第101回春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 織田美帆, 平賀健太郎, 塚本夏海, 早出広司, 津川若子, 池袋一典, 浅野竜太郎
2. 発表標題 ヒト上皮増殖因子受容体のセンシングを目指した乳酸酸化酵素融合抗体の開発と機能評価
3. 学会等名 電気化学会第88回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村昂稀、鈴木沙緒理、栗原徳、中西猛、浅野竜太郎
2. 発表標題 がん細胞・T細胞・NK細胞を標的とした三重特異性がん治療抗体の開発
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗原徳、津川若子、早出広司、浅野竜太郎
2. 発表標題 がん細胞とNK細胞を標的とした低分子二重特異性抗体の配向性の検討
3. 学会等名 生体機能関連化学部会 若手の会 第31回サマースクール
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅野竜太郎
2. 発表標題 抗体工学の基礎と応用～抗体医薬品およびイムノセンサーの開発トレンドとこれらの開発に必要な知識と技術～
3. 学会等名 BST講習会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 逸見早紀、木村昂稀、梅津光央、中西猛、浅野竜太郎、真壁幸樹
2. 発表標題 環状VHH二重特異性抗体Cyclobodyの機能評価
3. 学会等名 蛋白質科学会第19回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 逸見早紀、浅野竜太郎、木村昂稀、梅津光央、中西猛、熊谷泉、真壁幸樹
2. 発表標題 Characterization of circularly connected VHH bispecific antibody, Cyclobody
3. 学会等名 2019年化学系学協会東北大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中良和
2. 発表標題 X線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡の相関構造解析の有用性ーヘモシアニンを例としてー
3. 学会等名 日本蛋白質科学会ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中良和、松井崇、Stefan Raunser、Gatsogiannis Christos
2. 発表標題 Structure analysis of squid hemocyanin using both X-ray crystallography and cryo-EM
3. 学会等名 化学系学協会東北大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗原徳、浅野竜太郎、中西猛、津川若子、池袋一典
2. 発表標題 がん細胞とNK細胞間を架橋する低分子二重特異性抗体の機能的な分子構造
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅野竜太郎
2. 発表標題 医用を目指した人工抗体の開発 - がん治療からバイオセンシング -
3. 学会等名 大阪市立大学大学院工学研究科 医工・生命工学教育研究センター 第8回セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	田中 良和 (Tanaka Yoshikazu)  (20374225)	東北大学・生命科学研究所・教授  (11301)	
研究分担者	真壁 幸樹 (Makabe Koki)  (20508072)	山形大学・大学院理工学研究科・准教授  (11501)	
研究分担者	浅野 竜太郎 (Asano Ryutaro)  (80323103)	東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・教授  (12605)	

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
---------	---------