

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成29年 5月 15日現在

機関番号：11301
研究種目：特別推進研究
研究期間：2012～2016
課題番号：24000011
研究課題名（和文） ナノ空間インターフェイスのバイオデザイン
研究課題名（英文） Bio-design for interface molecules in nano scale
研究代表者
熊谷 泉（KUMAGAI, Izumi）
東北大学・大学院工学研究科・名誉教授
研究者番号：10161689
交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：400,000,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は、抗体分子が細胞表層，タンパク質表面，有機分子表面，無機材料表面を分子認識の場とできる発見から、その機能抗体断片を構成要素として、ソフト界面（細胞表面）とハード界面（工学材料表面）の幅広い素材間をナノレベルで正確に接合・アセンブリ制御できるバイオインターフェイス分子の創出を行い、がん細胞とリンパ球を架橋し高い細胞傷害性をもつ多重多価抗体やプラズモニク膜や金ナノ多孔質膜をボトムアップに構築可能な架橋抗体の設計手法を構築した。

研究成果の概要（英文）：An attainment of molecular and nano-scale manipulations are expected to open the way for making an effective linkage among biomolecules and cells, and for fabricating bottom-up structures from nanomaterials. Recently, we focus on antibodies which have high-binding affinity for a specific antigen in immune system, and we have identified the antibodies with high affinity for low organic molecules, receptors on cells, and inorganic surfaces by using molecular evolution techniques. In this study, we constructed a new method which enables to generate the antibodies against various materials in organic, inorganic, and biological fields, and the interface molecules were designed from the antibodies to spontaneously assemble cells or nanomaterials for application of cancer therapy and bottom-up fabrication of nano-devices.

研究分野：生物機能・バイオプロセス

キーワード：生物機能工学

1. 研究開始当初の背景

近年におけるナノ・分子レベルでのマニピュレーションの達成は、正確な生体分子間・細胞間接合やナノ素材からのボトムアップ構造化を期待させる。その中で我々は、ナノ領域での接合設計にはバイオ分子の特異的分子認識の利用が最も有効であると考え、細胞表面、タンパク質表面、有機分子表面、無機材料表面を特異的な分子認識場としてとらえ、バイオ分子の人工選択を通じて、その相互作用の精密解析に成功してきた。

2. 研究の目的

本研究では、バイオ分子の中で機能デザインが進んでいるタンパク質の抗体分子に着目し、その機能抗体断片を構成要素として接合対象素材によらず素材間をナノレベルで正確に接合・アセンブリ制御できるバイオインターフェイス分子を創出するプラットフォーム技術を開発する。そして、分子立体構造解析と詳細な物理化学的機能解析から裏付けされた、架橋分子の立体構造と接合による機能発現の相関を知識構造化することによって、細胞・工学ナノ材料が提供する様々なソフト・ハード界面に応じた接合設計を迅速に適応・進化できるナノ空間インターフェイス分子をバイオデザインする。

3. 研究の方法

本研究では、抗体分子のがん免疫療法とナノ工学材料への高度利用を目標として、ソフト界面のがん細胞とリンパ球表面に特異的な抗体断片やハード界面のナノ工学材料に高親和な抗体断片の取得を人工選択系により取得する。そして、ドメイン組換え融合による人工分子形態を設計し、目的素材間をナノレベルで効果的に接合できるナノ空間インターフェイス分子を作製する。作製したインターフェイス分子は構造・機能を解析し、分子の架橋構造・機能データから細胞・ナノ素材の機能発現を誘発する要因を見出し、接合対象素材によらず目的素材間をナノレベルで効果的に接合できるナノ空間インターフェイス分子を作製する技術を開発する。

4. 研究成果

(1) ソフト界面：次世代がん免疫療法仕様の二重特異性インターフェイス分子の創出

① diabody 型構造を骨格に持つ二重特異性インターフェイス分子の最適薬効発現：がん細胞表面に活性リンパ球を接合させることでがん細胞を効果的に死滅させる次世代がん免疫療法においては、細胞間の接合構造によって治療効果が大きく異なる。本研究では、データベースとファージ提示法を利用して、がん細胞とリンパ球を接合するインターフェイス分子の構成要素として、がん細胞表面のヒト上皮増殖因子受容体 (EGFR, HER2~3) 群を標的とする抗体 13 種と T リンパ球表面の CD3, CD28 を標的とする抗体 4 種の集団を作製した。

そして、それら抗体群の結合機能ドメインから設計できる diabody 型の二重特異性抗体 104

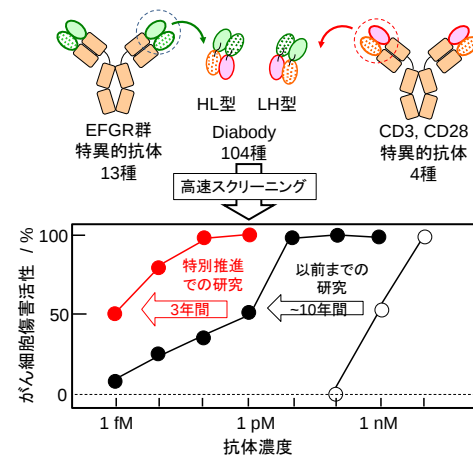


図 1. Diabody 型抗体の飛躍的活性向上化

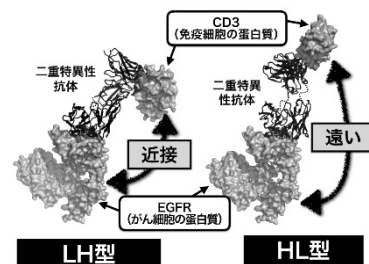


図 2. LH/HL 型 diabody 抗体の構造的相違による標的分子間の相対位置変化

種を迅速に遺伝子設計し大腸菌で発現させ、かつ、高速にそれらのがん細胞傷害性を評価できるプロセスを開発した(図 1)。その結果、これまでの diabody 型抗体よりも飛躍的に傷害性が向上(10^3 倍以上)した抗体を取得した。さらに、本研究の抗体群の物性評価(結合活性機能や立体構造解析など)も行い、抗体の物性と薬効との相関を取ることによって、高い傷害性を持つ diabody 抗体として、T リンパ球へは CD3 を標的とした抗体断片と EGFR の domain3 に高い親和性をもつ抗体断片の組み合わせで LH 型の diabody を設計すべき、というルールが抽出された。構造的アプローチからは、EGFR と CD3 の両標的間が近接している可能性も示された(図 2)。この成果は、100 種以上の抗体を高速に薬効でスクリーニングできるだけでなく、高い薬効発現のルール抽出も同時進行できる手法を提案するものであり、その有効性を 10^3 倍以上も薬効が向上した抗体の取得をもって証明した。また、構造学的研究は、活性が大きく異なる抗体構造の違いを原子レベルで議論した国際的にも数少ない研究例であり、今後の解析により、更なる発展が予想される抗体医薬の設計に重要な知見に繋がることが期待される。

② タンパク質工学による二重多価インターフェイス分子の設計：diabody 型抗体は各細胞表面層の受容体に結合できる価数が 1 つだけであったが、この価数を増加させることによって、細胞間の結合力の増加が期待できる。そこで、IgG 型抗体の Fc 断片を介して diabody 型抗体を連結させた二重多価抗体を動物細胞にて調製し、マウスによる治療効果を評価した。細胞傷害性は、①において最も傷害性

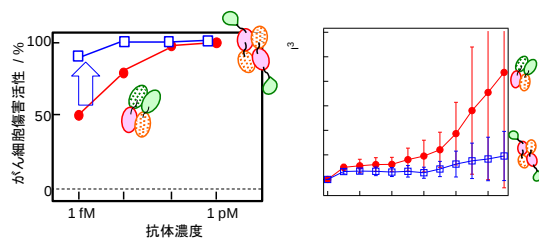


図 3. BiBian 抗体による活性の向上化

(a) in vitro 細胞傷害

(b) 担がんマウス実験

青: 二重二価インターフェイス分

赤: 図 1 で最も活性が高い diabody

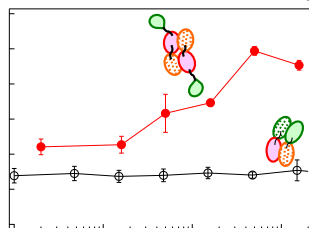


図 4. T 細胞活性化評価

が高いリンパ球特異的抗体の結合機能ドメインを組み合わせることで、大腸菌において高収率で調製可能な分子量を持つ新規な二重特異性抗体を取得し、その活性を評価したところ、腫瘍増殖が劇的に抑制された。

また、EGFR 群への結合機能を単ドメインで発現できるラクダ抗体ドメイン(VHH)を用いた二重二価な抗体 (BiBian) を設計した。そして、この抗体は、非常に高活性で、かつ、マウス治療効果においても従来の抗体よりも腫瘍増殖を劇的に抑制した(図 3)。以上の結果から、二重特異性抗体において多価設計の有効性を示すと共に、大腸菌で調製可能で劇的ながん傷害性を持つ抗体フォーマットを提案できた。さらに、この高活性な二重特異性抗体についても抗体の物性と薬効との相関を取ったところ、二価体になることによって T リンパ球を活性化させやすくしていることが分かり、二重特異性抗体の更なる高活性ルールを抽出することができた(図 4)。

③ 二重特異性インターフェイスの立体構造解析: X 線結晶構造は、同じ抗体同士の結合機能ドメインから設計されたホモ diabody のみ 3 例だけ報告されており、別々な標的に結合する抗体から設計された二重特異な diabody では報告がない。本研究では、結晶化を進めていく中で、diabody が溶液中で会合構造をいくつかもつ可能性が示され、その中の一つの会合構造を結晶化し立体構造を明らかにした。また、②の構造的に柔軟性のある BiBian については、小角 X 線構造解析を用いて、薬効活性のある二重二価特異性抗体としては世界で初めて立体構造の形態を描写した。

(2) ハード界面: 光電場応答性素子を目指した工学ナノ材料間のインターフェイス分子の創出

① 工学ナノ材料に特異的なペプチド・抗体断片の取得: 光機能や触媒機能を持つ素材として、金、酸化亜鉛、酸化スズ、ペリレン有機結晶に結合性を示すペプチド・抗体の取得に成功した。

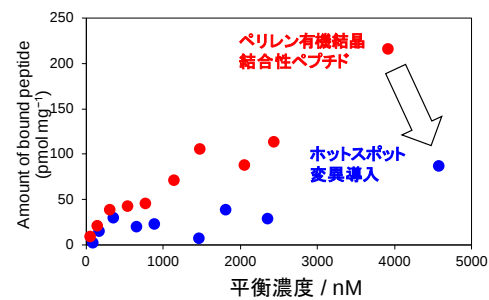


図 5. 分子計算より予測されたホットスポット残基への変異導入によるペリレン結合性ペプチドの標的親和性変化

その中で、酸化スズとペリレン有機結晶に結合するペプチドに関しては、素材だけでなく特定の結晶面に選択性を示した。

② 工学ナノ材料特異的ペプチド・抗体断片の構造・機能解析: 酸化亜鉛結合性抗体を対象として、NMR を用いて各アミノ酸残基の化学シフト値を帰属し、亜鉛イオンとの相互作用によって運動性が変化するアミノ酸を同定することに成功した。さらに、等温滴定カロリメトリーを用いて様々な金属イオンとの相互作用を解析したところ、抗体は亜鉛よりも配位子間相互作用が強い銅イオンとは相互作用しないことが示唆され、抗体の素材認識機構の一部が明らかになった。他のセラミックス結合性抗体に関しても、溶液中のイオン強度を変化させた平衡解離定数の測定から、静電的結合の寄与が大きいことが示唆された。

また、第一原理を用いた分子計算から、ペリレン有機結晶結合性ペプチドとペリレン結晶面との相互作用を考察した。その結果、ペプチドはペリレン有機結晶面とは、トリプトファン、グルタミン、ヒスチジンなどの側鎖残基が持つ電子共役領域とペリレン分子が電子の分散力($\sigma-\pi$ 相互作用)によって相互作用していることが示唆された。そして、その考察をもとにペプチドへ変異を導入し結合活性評価を行ったところ、分子計算が示唆する残基がペリレン結晶への結合のホットスポットとなっており、工学材料に対するペプチドの結合解析に分子計算が有効であることを示すことができた(図 5)。

③ 工学ナノ材料特異的ペプチド・抗体断片を用いた異種ナノ素材間接合による光機能素子の作製:

i) ナノ粒子からのプラズモニック膜の作製: 金ナノ粒子は 520 nm 付近にプラズモン吸収をもつが、その粒子を薄膜化するとプラズモン機能は失われる。我々は、金と酸化亜鉛に結合する抗体を構成要素として二重特異性インターフェイス分子を作製し、金ナノ粒子間を酸化亜鉛ナノ粒子で架橋された集積体を薄膜化させることで、金ナノ粒子のサイズと混合比で様々なプラズモン吸収帯をもつ薄膜を作製するプロセスを開発した。

ii) 光応答金ナノ多孔質膜の作製: 我々は、さらに、金と酸化亜鉛を架橋するインターフェ

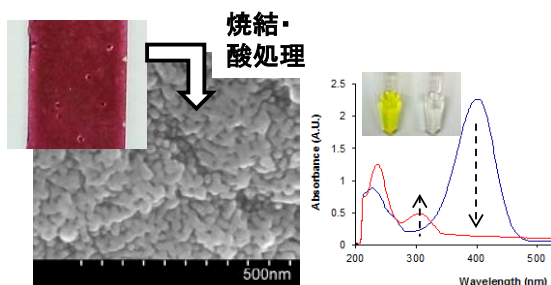


図 6. Au-ZnO ナノ粒子アセンブリから作製し Au 多孔質膜の構造と光応答性触媒反応

イス分子を利用して、金の多孔質薄膜の作製も行った。金ナノ粒子は 300°C 以下で融解し、酸化亜鉛は弱い酸で溶解する利点を活かし、金-酸化亜鉛の薄膜を 300°C で焼結後、希酸で酸化亜鉛を溶出させることによって、 10 nm を切るサイズの孔を持つ金の多孔質膜を形成させることに成功し、その多孔質膜は効果的に光応答で還元反応を触媒することを証明した(図 6)。今回のように、ナノ素材からボトムアップに多孔質膜を形成させた例はほとんどなく、かつ、ナノレベルで孔を設計した初めての結果である。

iii) 蛍光タンパク質とペリレン有機結晶のナノ接合による共鳴エネルギー移動(FRET)発現：発光性の有機結晶は、分子単独よりも構造的に安定でかつ輝度が高く、有機 EL やバイオイメージングとしても魅力的である。我々は、赤色蛍光タンパク質の C 末端にペリレン結合性ペプチドを融合し、貧溶媒化によるペリレン結晶形成場に加えることによって、ワンポットでペリレン結晶体へタンパク質を固定化し、ペプチドのキャッピング効果による粒子のサイズ制御と溶液中での結晶体の高分散化を同時達成した(図 7)。さらに、ペリレンと蛍光タンパク質間で共鳴エネルギー移動を起こすことができた。材料結合性ペプチドを用いて、有機結晶の成長制御、溶液中での分散性向上、タンパク質の固定化と共に共鳴エネルギー移動の発現、の 3 項目をワンポットで動じ達成した初めての例である。

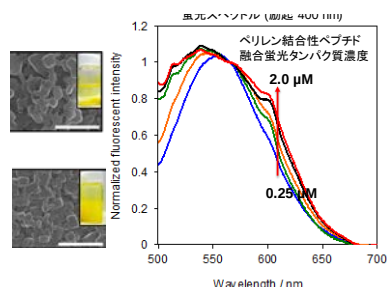


図 7. ペリレン結合性ペプチド融合蛍光タンパク質存在下で貧溶媒法によって形成したペリレンナノ結晶

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 96 件)

- ① Aruto Sugiyama, Mitsuo Umetsu, Hikaru Nakazawa, Teppei Niide, Tomoko Onodera,

Katsuhiro Hosokawa, Shuhei Hattori, Ryutaro Asano, and Izumi Kumagai, A semi high-throughput method for screening small bispecific antibodies with high cytotoxicity, Scientific Reports, Accepted 7, 2862 (2017) 査読有

DOI:10.1038/s41598-017-03101-4

- ② Shibuya Y, Haga N, Asano R, Nakazawa H, Hattori T, Takeda D, Sugiyama A, Kurotani R, Kumagai I, Umetsu M, Makabe K., Generation of camelid VHH bispecific constructs via in-cell intein-mediated protein trans-splicing, Protein Engineering Design & Selection, 30, 15-21 (2017) 査読有

DOI: 10.1093/protein/gzw057

- ③ Ryutaro Asano, Noriaki Koyama, Yasuyo Hagiwara, Yosuke Masakari, Ryota Orimo, Kyoko Arai, Hitomi Ogata, Shozo Furumoto, Mitsuo Umetsu, and Izumi Kumagai, Anti-EGFR scFv tetramer (tetrabody) with a stable monodisperse structure, strong anticancer effect, and long in vivo half-life, FEBS Open Bio, 6, 594-598 (2016) 査読有

DOI: 10.1002/2211-5463.12073

- ④ Rujas E, Caaveiro JM, Insausti S, García-Porras M, Tsumoto K, Nieva JL, Peripheral Membrane Interactions Boost the Engagement by an Anti HIV-1 Broadly Neutralizing Antibody, Journal of Biological Chemistry, 292, 5571-5583 (2016) 査読有

DOI: 10.1074/jbc.M117.775429

- ⑤ Ota C, Noguchi S, Nagatoishi S, Tsumoto K, Assessment of the Protein-Protein Interactions in a Highly Concentrated Antibody Solution by Using Raman Spectroscopy, Pharmaceutical Research, 33, 956-969 (2016) 査読有

DOI: 10.1007/s11095-015-1842-8

- ⑥ Kosuke Oshima, Yosuke Kakiuchi, Yoshikazu Tanaka, Toshifumi Ueda, Takashi Nakashima, Makoto Kimura, Min Yao, Structural basis for recognition of a kink-turn motif by an archaeal homologue of human RNase P protein Rpp38, Biochemical and Biophysical Research Communications, 474, 541-546 (2016) 査読有

DOI: doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.118

- ⑦ Teppei Niide, Kyohei Ozawa, Hikaru Nakazawa, Oliveira Daniel, Hitoshi Kasai, Mari Onodera, Ryutaro Asano, Izumi Kumagai, Mitsuo Umetsu, Organic crystal-binding peptide: Morphology control and one-pot formation of protein-displaying organic crystals, Nanoscale, 7, 20155-20163 (2015) 査読有

DOI: 10.1039/c5nr06471f

- ⑧ Aurelien Sikora, Filippo Federici Canova, Kyongwan Kim, Hikaru Nakazawa, Mitsuo Umetsu, Izumi Kumagai, Tadafumi Adschiri, Wonmuk Hwang, Winfried Teizer, Behavior

- of Kinesin Driven Quantum Dots Trapped in a Microtubule Loop, *ACS Nano*, 9, 11003–11013 (2015) 査読有
DOI: 10.1021/acs.nano.5b04348
- ⑨ Ryosuke Sasaki, Soichiro Kitazawa, Ryo Kitahara, Hikaru Nakazawa, Yoshikazu Tanaka, Izumi Kumagai, Mitsuo Umetsu, Koki Makabe, Zinc Ion-binding Activity of an Anti-ZnO VHH Antibody, 4F2, *Chemistry Letters*, 44, 1309-1311 (2015) 査読有
DOI: doi:10.1246/cl.150537
- ⑩ Hiroki Akiba, Kouhei Tsumoto, Thermodynamics of antibody-antigen interaction revealed by mutation analysis of antibody variable regions, *The Journal of Biochemistry*, 158, 42382 (2015) 査読有
DOI: 10.1093/jb/mvv049
- ⑪ Ryutaro Asano, Ippei Shimomura, Shota Konno, Akiko Ito, Yosuke Masakari, Ryota Orimo, Shintaro Taki, Kyoko Arai, Hiromi Ogata, Mai Okada, Shozo Furumoto, Masayoshi Onitsuka, Takeshi Omasa, Hiroki Hayashi, Yu Katayose, Michiaki Unno, Toshio Kudo, Mitsuo Umetsu, Izumi Kumagai, Rearranging the domain order of a diabody-based IgG-like bispecific antibody enhances its antitumor activity and improves its degradation resistance and pharmacokinetics, *Mabs*, 6, 1243-1254 (2014) 査読有
DOI: 10.4161/mabs.29445
- ⑫ Masato Kiyoshi, Jose M. M. Caaveiro, Eri Miura, Satoru Nagatoishi, Makoto Nakakido, Shinji Soga, Hiroki Shirai, Shigeki Kawabata, Kouhei Tsumoto, Affinity Improvement of a Therapeutic Antibody by Structure-Based Computational Design: Generation of Electrostatic Interactions in the Transition State Stabilizes the Antibody-Antigen Complex, *Plos One*, 9, e87099 (2014) 査読有
DOI: 10.1371/journal.pone.0087099
- ⑬ Ryutaro Asano, Yasuyo Hagiwara, Noriaki Koyama, Yosuke Masakari, Ryota Orimo, Kyoko Arai, Hiromi Ogata, Shozo Furumoto, Mitsuo Umetsu, Izumi Kumagai, Multimerization of anti-(epidermal growth factor receptor) IgG fragments induces an antitumor effect: the case for humanized 528 scFv multimers, *FEBS Journal*, 280, 4816–4826 (2013) 査読有
DOI: FEBS Journal
- ⑭ Keiko Tawa, Mitsuo Umetsu, Hikaru Nakazawa, Takamitsu Hattori, Izumi Kumagai, Application of 300× Enhanced Fluorescence on a Plasmonic Chip Modified with a Bispecific Antibody to a Sensitive Immunosensor, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 5, 8628-8632 (2013) 査読有
DOI: 10.1021/am402173y
- ⑮ Takahiko Ito, Kouhei Tsumoto, Effects of subclass change on the structural stability of chimeric, humanized, and human antibodies under thermal stress, *Protein Science*, 22, 1542–1551 (2013) 査読有
DOI: 10.1002/pro.2340
- ⑯ Takeshi Nakanishi, Takamitsu Maru, Kazuhiro Tahara, Hideaki Sanada, Mitsuo Umetsu, Ryutaro Asano, Izumi Kumagai, Development of an affinity-matured humanized anti-epidermal growth factor receptor antibody for cancer immunotherapy, *Protein Engineering, Design & Selection*, 26, 113–122 (2013) 査読有
DOI: 10.1039/c2gc36914a
- ⑰ Takamitsu Hattori, Mitsuo Umetsu, Takeshi Nakanishi, Satoko Sawai, Shinsuke Kikuchi, Ryutaro Asano, Izumi Kumagai, A high-affinity gold-binding camel antibody: Antibody engineering for one-pot functionalization of gold nanoparticles as biointerface molecules, *Bioconjugate Chemistry*, 23, 1934-1944 (2012) 査読有
DOI: 10.1021/bc300316p
- 〔学会発表〕（計 171 件）
- ① Yoshikazu Tanaka, Pore formation mechanism of staphylococcal pore forming toxin, Max Planck Institute of Molecular Physiology Department 3 Lab Retreat Seminar, 2016 年 10 月 9 日, Ringberg(ドイツ)
- ② 杉山 在生人, 梅津 光央, 中澤 光, 浅野 竜太郎, 二井手 哲平, 服部 峰充, 熊谷 泉, 精製プロセスを伴わない低分子抗体の定量的薬効・蛋白質間相互作用スクリーニング, 第 68 回日本生物工学会大会, 2016 年 9 月 30 日, 富山国際会議場(富山)
- ③ 梅津 光央, ドメインを単位としたボトムアップ蛋白質設計: 抗体分子を例に, 第 89 回日本生化学会大会, 2016 年 9 月 26 日, 東北大学(仙台市)
- ④ 二井手 哲平, 真鍋 法義, 中澤 光, 熊谷 泉, 梅津 光央, 二重特異性材料認識抗体を利用したナノ材料ペアリング, 第 10 回バイオ関連化学シンポジウム, 2016 年 9 月 7 日, 金沢駅東もてなしドーム地下イベント広場(金沢市)
- ⑤ 野中 桃子, 田島 卓実, 長門石 嘯, 岩成 宏子, 浜窪 隆雄, 大沼 信一, 津本 浩平, 疾患治療を目的とした抗 PRELP 抗体の結合特性の解明, 第 32 回日本 D D S 学会学術集会, 2016 年 6 月 30 日, グランシップ(静岡市)
- ⑥ 秋葉 宏樹, 吉田 良介, カアベヒロ ホセ, 津本 浩平, 抗金属錯体抗体と多種の金属錯体との相互作用における親和性創出基盤, 第 16 回日本蛋白質科学会年会, 2016 年 6 月 9 日, 福岡国際会議場(福岡市)
- ⑦ 芳賀 奈月, 澁谷 優希, 浅野 竜太郎, 梅津 光央, 真壁 幸樹, 蛋白質トランススプライシングを用いた小型二重特異性抗

体の構築と抗体の蛍光ラベル化, 第 16 回日本蛋白質科学会年会, 2016 年 6 月 8 日, 福岡国際会議場(福岡市)

- ⑧ Aruto Sugiyama, Mitsuo Umetsu, Hikaru Nakazawa, Hosokawa Katsuhiro, Ryutaro Asano, Izumi Kumagai, High throughput screening of cancer therapeutic small antibody designed from domain library, Pacificchem2015, 2015 年 12 月 20 日, Honolulu (USA)
- ⑨ Hiroto Fujii, Yoshikazu Tanaka, Hikaru Nakazawa, Ryutaro Asano, Izumi Kumagai, Mitsuo Umetsu, Structural control and visualization of a smart bispecific and bivalent antibody, Pacificchem2015, 2015 年 12 月 19 日, Honolulu (USA)
- ⑩ 杉山 在生人, 梅津 光央, 中澤 光, 細川 勝洗, 浅野 竜太郎, 熊谷 泉, 最適な二重特異性低分子抗体を構成する抗体断片の迅速スクリーニング, 第 15 回日本蛋白質科学会年会, 2015 年 6 月 25 日, あわぎんホール (徳島市)
- ⑪ 梅津 光央, タンパク質工学とナノ材料工学の相補完によるボトムアップ素子設計, ナノ学会第 13 回大会, 2015 年 5 月 11 日, 東北大学(仙台市)
- ⑫ Mitsuo Umetsu, Noriyoshi Manabe, Hikaru Nakazawa, Izumi Kumagai, Nanobiotechnology for building up porous metal membrane from nanoparticles, 4th International Solvothermal and Hydrothermal Association Conference, 2014 年 10 月 28 日, Bordeaux (France)
- ⑬ 浅野 竜太郎, 永井 圭佑, 瀧 慎太郎, 梅津 光央, 熊谷 泉, 低分子二重特異性がん治療抗体の機能的な構造形態に関する実験的考察, 第 41 回生体分子化学討論会, 2014 年 6 月 6 日, 九州大学西新プラザ(福岡市)
- ⑭ Mitsuo Umetsu, Noriyoshi Manabe, Hikaru Nakazawa, Izumi Kumagai, Porous membrane design from nanoparticles by using the material-binding bispecific antibodies, 2014 E-MRS, 2014 年 5 月 26 日, Lille (France)
- ⑮ 浅野 竜太郎, 小山 典明, 古本 祥三, 荒井 杏子, 尾形 裕未, 梅津 光央, 熊谷 泉, ヒト上皮増殖因子受容体を標的とした多価抗体の開発, 化学療法基盤支援活動第 3 回シンポジウム, 2014 年 5 月 12 日, 万国津梁館(名護市)
- ⑯ 浅野 竜太郎, 熊谷 泉, 二重特異性抗体のタンパク質工学を駆使した高機能化, 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 30 日, 熊本大学 (熊本)
- ⑰ Mitsuo Umetsu, Smart antibody designed from protein engineering, 2013 Korean Society for Biotechnology and Bioengineering Spring Meeting & International Symposium, 2013 年 4 月 12 日, Gwangju (Korea)

〔図書〕(計 1 件)

- ① 梅津 光央, 中澤 光, 服部 峰充, 進化分子工学, エヌ・ティー・エス, 424(27-37),

2013

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 6 件)

- ① 名称: ヒト上皮増殖因子受容体を標的とした二重特異性抗体
発明者: 熊谷 泉, 浅野 竜太郎, 梅津 光央
権利者: 国立大学法人東北大学
種類: 特願
番号: 2014-064141
出願年月日: 平成 25 年 3 月 26 日
国内外の別: 国内
- ② 名称: 高機能性 IgG2 型二重特異性抗体
発明者: 熊谷 泉, 浅野 竜太郎, 梅津 光央
権利者: 国立大学法人東北大学
種類: 特願
番号: 2014-062066
出願年月日: 平成 25 年 3 月 25 日
国内外の別: 国内
- ③ 名称: 剛直なヘリックス構造を有するオリゴペプチドが導入された二重特異性抗体
発明者: 熊谷 泉, 浅野 竜太郎, 梅津 光央
権利者: 国立大学法人東北大学
種類: 特願
番号: 2014-033659
出願年月日: 平成 25 年 2 月 25 日
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊谷 泉 (KUMAGAI, IZUMI)
東北大学・大学院工学研究科・名誉教授
研究者番号: 10161689

(2) 研究分担者

梅津 光央 (UMETSU, MITSUO)
東北大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号: 70333846

津本 浩平 (TSUMOTO, KOUHEI)
東京大学・大学院工学系研究科・教授
研究者番号: 90271866

田中 良和 (TANAKA, YOSHIKAZU)
北海道大学・大学院先端生命科学研究院・准教授
研究者番号: 20374225

真壁 幸樹 (MAKABE, KOKI)
山形大学・大学院理工学研究科・准教授
研究者番号: 20508072

(3) 連携研究者

浅野 竜太郎 (ASANO, RYUTARO)
東京農工大学・大学院工学研究院・准教授
研究者番号: 80323103