

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02534

研究課題名（和文）二重特異性がん治療抗体の革新的プロドラッグ化デザインの開発

研究課題名（英文）Development of innovative prodrug design for cancer therapeutic bispecific antibodies

研究代表者

浅野 竜太郎（Asano, Ryutaro）

東京農工大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：80323103

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：がん組織送達後に機能が向上するような二重特異性抗体のプロドラッグ化デザインの開発を行った。がん特異的なプロテアーゼの認識配列を介して、二重特異性抗体にアミノ酸ポリマー配列の融合を行った結果、アミノ酸ポリマーの重合度の増加に伴う、結合阻害効果の増強と、このことが寄与したと考えられるがん細胞傷害活性のより強い阻害も認められた。一方、プロテアーゼ消化により、このアミノ酸ポリマーを除去した結果、結合能と細胞傷害活性共に回復す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

二重特異性抗体をはじめ次世代抗体は強い薬効が期待される一方で副作用も懸念されている。がん組織送達後に結合能が向上するような二重特異性抗体をデザインするために結合阻害配列の検討を行った結果、アミノ酸ポリマー配列を用いることが、汎用的、かつ重合度に応じて結合阻害度を制御できることが明らかになった。一方、このアミノ酸ポリマーを除去することで結合活性の完全な回復が確認されたため、今後次世代抗体の副作用の低減に向けた汎用的な技術となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We developed novel bispecific antibody prodrug design that improves its function after delivery to cancer tissue. As a result of fusion of the amino acid polymer sequences to bispecific antibodies via the cancer-related protease recognition site, inhibition of both binding ability and cytotoxic activity was observed dependent on the length of the amino acid polymer. In contrast, both binding ability and cytotoxic activity were restored completely by the removal of the amino acid polymers using the cancer-related protease.

研究分野：応用生物学

キーワード：二重特異性抗体 プロドラッグ プロテアーゼ

### 1. 研究開始当初の背景

抗体医薬は、がんの根治となると容易には達成できていない。近年認可されたキメラ抗原受容体発現 T 細胞 (CAR-T) 療法は、効果は目覚ましいものの高コストと副作用が問題となっている。人工デザインに基づく非天然型抗体の中で最初に認可されたのが二重特異性抗体であり、がん治療薬としては、がん細胞と免疫細胞間の強制的な架橋を作用機序とするデザインが、その高分子量型と低分子量型共に世界で1件ずつ認可されている (図1)。高分子量型は、従来の抗体医薬と同様に体内滞留時間が長く、世界標準となっているプロテイン A を用いた精製が可能で、かつ図2に示すように Fc 領域に低分子量型を複数融合させれば、高い親和性も発揮するが、腫瘍組織への浸透性が低いという短所がある。一方、低分子量型は、腫瘍組織への浸透性が高いが、体内滞留時間の短さと精製に汎用されているペプチドタグの抗原性、特にヒスチジンタグの場合、残留金属が懸念されている。このように高分子量型と低分子量型は互いに一長一短を有し、また、がん特異的な抗原が見出されていないため、免疫細胞による正常組織の障害が二重特異性抗体共通の問題となっている (図2)。

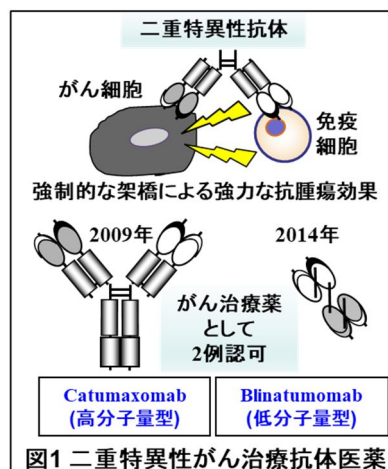


図1 二重特異性がん治療抗体医薬

### 2. 研究の目的

本研究は、二重特異性抗体の薬効の向上と副作用の低減を目指し、高分子量型と低分子量型それぞれの問題、および共通の問題をすべて解消しつつ長所のみ発揮する革新的なプロドラッグ化デザインの開発と作用機序解析、および汎用性の検証を目的とした。

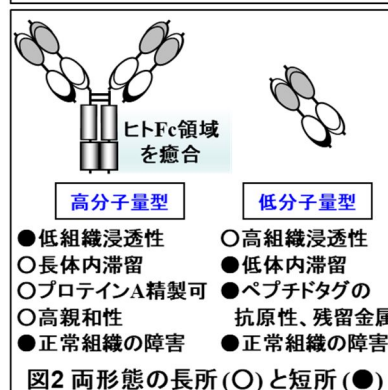


図2 両形態の長所(○)と短所(●)

多くのがんで特有のプロテアーゼの生産が亢進していることが知られている (mAbs, 7, 440 (2015)他)。そこで、低分子量型二重特異性抗体にがん特異的なプロテアーゼの認識配列を介して、Fc 領域と抗免疫細胞抗体の結合阻害配列をそれぞれ融合させる (図3)。これによりプロテイン A 精製が可能となり、また長い体内滞留時間と、がん細胞への高い親和性、および免疫細胞への低親和性化による正常組織の障害の低減が達成される。腫瘍組織送達後は、がん特異的なプロテアーゼにより、免疫細胞への親和性の回復と低分子量型へと構造変換することで腫瘍深部に浸透し治療効果が向上する。がん細胞に対しては見かけ上の親和性は結合価数が減るため低下するが解離が早い方が速やかながん組織への浸透の点では有利である。

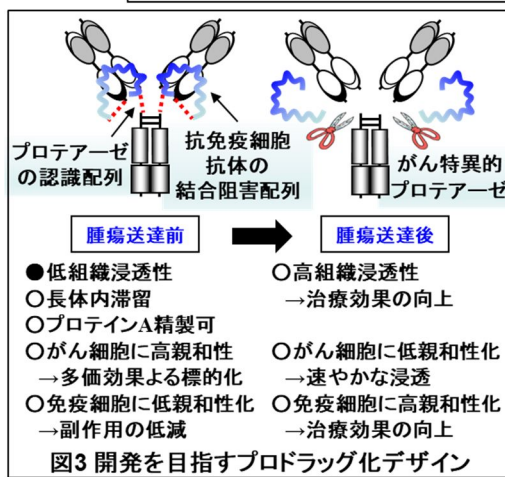


図3 開発を目指すプロドラッグ化デザイン

### 3. 研究の方法

まず、(1) 長体内滞留型から高組織浸透型へのがん特異的な構造変換デザインの開発、と(2) T 細胞に対する低親和性型から高親和性型へのがん特異的な構造変換デザインの開発、を行った後、(1)、(2) を統合させることで、(3) 二重特異性がん治療抗体のプロドラッグ化デザインの開発、を進めた。並行して、(4) プロドラッグ化二重特異性抗体の作用機序解析、を進め、さらに、(5) 本がん特異的なプロドラッグ化デザインの応用展開、を図った。

### 4. 研究成果

#### (1) 長体内滞留型から高組織浸透型へのがん特異的な構造変換デザインの開発

これまでに構築してきた、がん細胞表面抗原としてヒト上皮増殖因子受容体 (EGFR) と T 細胞表面抗原として CD3 を標的とした Fc 融合型二重特異性抗体 (MAbs, 6, 1243 (2014))、をモデルに研究を進めた。がん細胞で発現が亢進しているプロテアーゼに認識される配列を Fc 領域

の融合部位に挿入させた二重特異性抗体を調製した後、Matrix metalloproteinase (MMP) 消化を行うことで機能的な低分子二重特異性抗体が調製できることは既にこれまでに示している (基盤研究 (B) H27-H29)。一方で、純度の高いMMPは高価であり、継続的な研究開発には不向きである。そこで、広い基質特異性を有しMMP活性も高いことが知られている微生物由来のコラゲナーゼの代用検討を行った。結果、2時間のインキュベートで十分に切断されることが分かり、また、懸念された抗体自体のデグラデーションも認められなかったため、以降微生物由来のコラゲナーゼを用いて検討することとした。

### (2) T細胞に対する低親和性型から高親和性型へのがん特異的構造変換デザインの開発

EGFRは、がん関連抗原ではあるものの、やはり正常細胞にも発現しており、二重特異性抗体が介する正常組織の障害が懸念される。そこで、T細胞に対する抗体の結合を阻害するような配列の取得を目指した。抗CD3抗体とCD3との共結晶構造を基に設計したエピトープに基づく阻害配列と、阻害特異性はないものの立体障害による阻害が期待できるアミノ酸ポリマーを検討するためそれぞれを融合させた抗CD3一本鎖抗体(scFv)を調製した。抗CD3 IgGとの競合試験をフローサイトメトリーにより行ったところ、エピトープ配列を融合しても抗CD3 IgGの結合を阻害できたのに対し、アミノ酸ポリマーを融合することにより抗CD3抗体の結合阻害が弱まった。即ちアミノ酸ポリマーの融合は、抗CD3 scFvの結合を阻害することが示された (図4)。さらに、バイオレイヤー干渉法(BLI)を用いて、アミノ酸ポリマーの融合と切断後の親和性解析を行った。結果、アミノ酸ポリマーの融合による顕著な親和性の低下と、その後のコラゲナーゼを用いた切断による親和性の回復が確認された (図5)。続いて、二重特異性抗体への融合を試みると共に、アミノ酸ポリマーの重合度を変化させ、阻害能との相関を検証した。結果、アミノ酸ポリマーの重合度の増加に伴う、阻害効果の増強と、このことが寄与したと考えられるがん細胞傷害活性のより強い阻害も認められた。一方、プロテアーゼ消化により、このアミノ酸ポリマーを除去した結果、結合能と細胞傷害活性共に回復することが明らかになった。

### (3) 二重特異性がん治療抗体のプロドラッグ化デザインの開発

(1)、(2)を統合させるため、プロテアーゼに認識される配列を介してアミノ酸ポリマーとFc領域を融合させた二重特異性抗体を設計し動物細胞を用いて調製した。結果、プロテアーゼ消化による低分子型への構造変換とアミノ酸ポリマーの除去を確認することができた。

### (4) プロドラッグ化二重特異性抗体の作用機序解析

まず、使用予定のがん細胞がMMPを分泌していることを確認するため、複数のがん細胞の培養上清と、Human MMP-2 activity assayキットを用いた評価を行った。得られた結果を基に選定したがん細胞を用いて、プロテアーゼの認識配列を導入した二重特異性抗体の切断評価をウエスタンブロットにより行ったところ、切断は見られたものの、保存中に生じた自発的な切断と見分けることはできなかった。そこで、プロテアーゼ活性を向上させるために予めがん細胞が分泌しているMMPを活性化させる必要があると考え、活性化剤を添加したところ、がん細胞の成長が著しく阻害されることが明らかになった。今後、さらなる条件検討が必要である。一方、担がんマウスを用いたイメージングを外挿するために、導入した配列を認識するプロテアーゼの発現

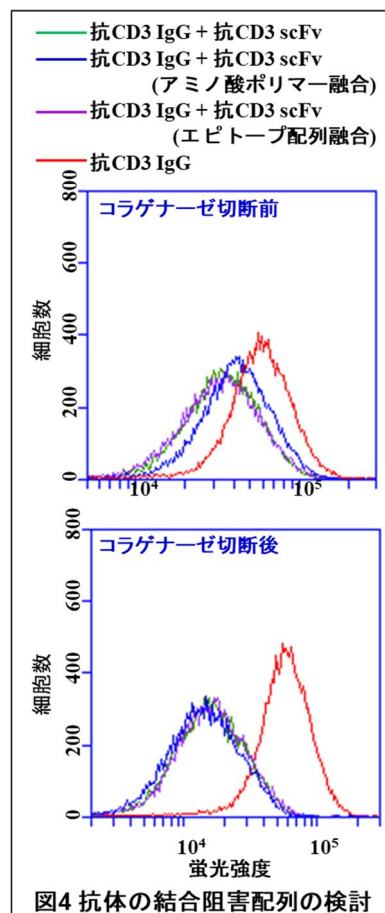


図4 抗体の結合阻害配列の検討

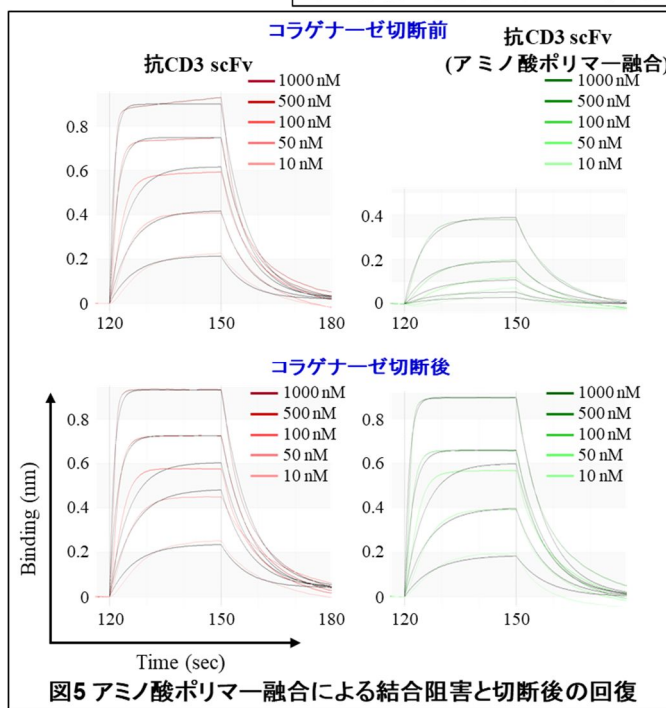


図5 アミノ酸ポリマー融合による結合阻害と切断後の回復

が亢進しているがん細胞を用いてスフェロイドの作製検討を行ったところ、T細胞の共存下でも使用した細胞数に応じた径の異なるスフェロイドを調製することに成功した。そこで、蛍光標識した二重特異性抗体を用いて浸透性評価を行ったがバックグラウンドが著しく高かったため、未反応の蛍光分子を除去する必要性が示された。

#### (5) 本がん特異的プロドラッグ化デザインの応用展開

アミノ酸ポリマーの付加による抗体の結合阻害法の汎用性を検証するため、異なる抗体の抗原結合部位にアミノ酸ポリマーを融合させた分子を調製後、融合による結合阻害と、アミノ酸ポリマーの切断による結合活性の回復を検討した。結果、抗CD3抗体を用いた際と同様に結合阻害と除去後の活性回復が認められたため本手法の汎用性が示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Yoshinouchi S, Karouji K, Tominari T, Sugasaki M, Matsumoto C, Miyaura C, Hirata M, Itoh Y, Inada M.	4. 巻 644
2. 論文標題 Prostate cancer expressing membrane-bound TGF- induces bone formation mediated by the autocrine effect of prostaglandin E2 in osteoblasts.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 40-48
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.11.050	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 Yamamoto H, Uchida Y, Kurimoto R, Chiba T, Matsushima T, Ito Y, Inotsume M, Miyata K, Watanabe K, Inada M, Goshima N, Uchida T, Asahara H.	4. 巻 299
2. 論文標題 IN28A upregulates HIF1 by post-transcriptional regulation via direct binding to UGAU motifs	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 102791
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2022.102791	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 Tominari T, Matsumoto C, Karouji K, Tanaka Y, Takatoya M, Inada M, Hirata M	4. 巻 18
2. 論文標題 Effects of -cryptoxanthin on bone metabolisms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Functional Food Research	6. 最初と最後の頁 28-33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.32153/ffr.ffr18_p28-33	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 Matsunobe M, Motohashi N, Aoki E, Tominari T, Inada M, Aoki Y.	4. 巻 323
2. 論文標題 Caveolin-3 regulates the activity of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II in C2C12 cells,	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology, AJP Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C1137-C1148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpcell.00077.2022	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 Miyata T., Shimamura H., Asano R., Yoshida W.	4. 巻 95
2. 論文標題 Universal Design of Luciferase Fusion Proteins for Epigenetic Modifications Detection Based on Bioluminescence Resonance Energy Transfer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anal. Chem.	6. 最初と最後の頁 3799-3805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.2c05066	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 Yanase T., Okuda-Shimazaki J., Asano R., Ikebukuro K., Sode K., Tsugawa W.	4. 巻 24
2. 論文標題 Development of a Versatile Method to Construct Direct Electron Transfer-Type Enzyme Complexes Employing SpyCatcher/SpyTag System	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 1837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24031837	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 Hiraka K., Yoshida H., Tsugawa W., Asano R., LaBelle J., Ikebukuro K., Sode K.	4. 巻 31
2. 論文標題 Structure of lactate oxidase from Enterococcus hirae revealed new aspects of active site loop function: Product-inhibition mechanism and oxygen gatekeeper	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Protein Sci.	6. 最初と最後の頁 e4434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pro.4434	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 Kimura H., Asano R.	4. 巻 654
2. 論文標題 Strategies to simplify operation procedures for applying labeled antibody-based immunosensors to point-of-care testing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anal. Biochem.	6. 最初と最後の頁 114806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2022.114806	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 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 Tominari T, Akita M, Matsumoto C, Hirata M, Yoshinouchi S, Tanaka Y, Karouji K, Itoh Y, Maruyama T, Miyaura C, Numabe Y, Inada M.	4. 巻 298
2. 論文標題 Endosomal TLR3 signaling in stromal osteoblasts induces prostaglandin E2-mediated inflammatory periodontal resorption.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.101603	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 Tominari T, Sanada A, Ichimaru R, Matsumoto C, Hirata M, Itoh Y, Numabe Y, Miyaura C, Inada M	4. 巻 11
2. 論文標題 Gram-positive bacteria cell wall-derived lipoteichoic acid induces inflammatory alveolar bone loss through prostaglandin E production in osteoblasts.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92744-5	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 Yoshinouchi S, Tominari T, Hirata M, Miyaura C, Shimma S, Inada M	4. 巻 17
2. 論文標題 Development of functional food for citrus and application of analysis for mass spectrometry imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Functional Food Research	6. 最初と最後の頁 63-68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32153/ffr.ffr17_p63-68	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 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 Escherichia coli	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 Itoh Yoshifumi, Ng Michael, Wiberg Akira, Inoue Katsuaki, Hirata Narumi, Paiva Katiucia, Batista Silva, Ito Noriko, Dzobo Kim, Sato Nanami, Gifford Valentina, Fujita Yasuyuki, Inada Masaki, Furniss Dominic	4. 巻 97
2. 論文標題 A common SNP risk variant MT1-MMP causative for Dupuytren's disease has a specific defect in collagenolytic activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Matrix Biology	6. 最初と最後の頁 20-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matbio.2021.02.003	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 Omiya Toshinobu, Hirose Jun, Omata Yasunori, Tominari Tsukasa, Inada Masaki, Watanabe Hisato, Miyamoto Takeshi, Tanaka Sakae	4. 巻 13
2. 論文標題 Sustained anti-osteoporotic action of risedronate compared to anti-RANKL antibody following discontinuation in ovariectomized mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Reports	6. 最初と最後の頁 100289-100289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2020.100289	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 Igarashi Ko, Yui Yoshihiro, Watanabe Kenta, Kumai Jun, Nishizawa Yasuko, Miyaura Chisato, Inada Masaki, Sasagawa Satoru	4. 巻 20
2. 論文標題 Molecular evidence of IGFBP-3 dependent and independent VD3 action and its nonlinear response on IGFBP-3 induction in prostate cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07310-5	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 Tousen Yuko, Ichimaru Ryota, Kondo Takashi, Inada Masaki, Miyaura Chisato, Ishimi Yoshiko	4. 巻 12
2. 論文標題 The Combination of Soy Isoflavones and Resveratrol Preserve Bone Mineral Density in Hindlimb-Unloaded Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2043-2043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12072043	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., 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 -

〔学会発表〕 計39件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 稲田 全規
2. 発表標題 筋骨格系の恒常性と機能性因子
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 磯村佳奈、富成司、平田美智子、稲田全規
2. 発表標題 骨髄芽球より分化誘導された好中球によるサイトカイン産生の検討
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲田 全規
2. 発表標題 加重力および微小重力下の運動によるマウス筋骨格系への影響
3. 学会等名 日本未病学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木 鋭人、松延 道生、本橋 紀夫、富成 司、稲田 全規、青木 吉嗣
2. 発表標題 Caveolin-3発現が骨格筋細胞に与える影響
3. 学会等名 第8回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高戸谷 賢、富成 司、松本 千穂、宮浦 千里、平田 美智子、青木 吉嗣、稲田 全規
2. 発表標題 プロスタグランジンJ2による筋細胞増殖と分化の抑制作用
3. 学会等名 第8回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芳之内翔成、唐牛健杜、菅崎萌、山崎徳道、富成司、平田美智子、丸山隆幸、稲田全規
2. 発表標題 乳癌エクソソームの膜型HB-EGFによるプロスタグランジンE2産生誘導と骨破壊の促進
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野竜太郎
2. 発表標題 多重特異性抗体の開発トレンド
3. 学会等名 JBA創薬モダリティ基盤研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野竜太郎
2. 発表標題 タンパク質工学を駆使した多重特異性抗体の開発
3. 学会等名 第74回日本生物工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飛田悠花、平野健輔、早出広司、津川若子、池袋一典、浅野竜太郎
2. 発表標題 グルコース脱水素酵素のスプリット化と電気化学イムノセンシング素子としての応用
3. 学会等名 2022年 電気化学秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 織田美帆、平賀健太郎、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四価イムノセンシング素子の開発
3. 学会等名 日本化学会 生体機能関連化学部会若手の会 第33回サマースクール
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦大明
2. 発表標題 核酸アプタマー:抗体:二酵素協奏型迅速簡便ウイルス検出系の構築
3. 学会等名 日本化学会 生体機能関連化学部会若手の会 第33回サマースクール
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mai Hamasaki, Ryutaro Asano, Kazunori Ikebukuro, Koji Sode
2. 発表標題 Development of anti-single-chain variable fragments DNA aptamers for the therapeutic scFv sensing
3. 学会等名 ACS Fall Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mai Hamasaki, Ryutaro Asano, Kazunori Ikebukuro, Koji Sode
2. 発表標題 Development of DNA aptamers that specifically recognize single-chain variable fragments
3. 学会等名 BMES Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀧崎真衣、早出広司、池袋一典、浅野竜太郎
2. 発表標題 Development of aptamer based electrochemical sensor for the therapeutic single-chain variable fragment bio-process monitoring
3. 学会等名 電気化学会第90回大会
4. 発表年 2023年

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ビパチルス菌表面提示
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 富成 司、松延 道生、高戸谷 賢、平田 美智子、武田 伸一、青木 吉嗣、稲田 全規
2. 発表標題 LC-MSによるヒト骨格筋ジストロフィンの高精度タンパク質定量法の開発
3. 学会等名 第7回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 高戸谷 賢、富成 司、田中 優樹、平田 美智子、青木 吉嗣、稲田 全規
2. 発表標題 廃用性筋萎縮における筋形成系および筋分解系因子の時系列的な発現変動
3. 学会等名 第7回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲田 全規
2. 発表標題 微小重力および加重力による マウス筋骨格系形成・萎縮の制御
3. 学会等名 第67回日本宇宙航空環境医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芳之内 翔成、富成 司、平田 美智子、稲田 全規
2. 発表標題 前立腺癌誘導性の骨吸収におけるエクソソーム膜型HB-EGFの関与
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎 徳道、芳之内 翔成、平田 美智子、丸山 隆幸、稲田 全規
2. 発表標題 乳癌による血管新生と骨破壊におけるエクソソーム膜型HB-EGFの関与
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
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 磯村 佳奈、富成 司、平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 アントシアニンによる炎症性骨吸収の抑制作用と構造活性相関
3. 学会等名 第17回ファンクショナルフード学会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芳之内 翔成、富成 司、平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 柑橘の機能性表示食品開発と質量分析イメージング解析
3. 学会等名 第17回ファンクショナルフード学会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富成 司、田中 優樹、平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 破骨細胞分化におけるエクソソーム分泌制御因子の関与
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 芳之内 翔成、唐牛 健杜、富成 司、平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 悪性黒色腫細胞の膜型リガンドHB-EGF による骨破壊の制御
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮川 萌、芳之内 翔成、平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 前立腺癌誘導性の骨形成におけるIL-1 シグナリングの関与
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富成 司、篠崎 靖子、平田 美智子、武田 伸一、青木 吉嗣、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 プロスタグランジンE2による筋管形成の促進作用
3. 学会等名 第6回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高戸谷 賢、富成 司、松延 道生、平田 美智子、宮浦 千里、武田 伸一、青木 吉嗣、稲田 全規
2. 発表標題 スパイクインアプローチによるジストロフィンタンパク質の定量方法
3. 学会等名 第6回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松延 道生、本橋 紀夫、稲田 全規、宮浦 千里、青木 吉嗣
2. 発表標題 Caveolin-3発現が骨格筋細胞に与える影響
3. 学会等名 第6回日本筋学会学術集会
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	稲田 全規  (Inada Masaki)  (80401454)	東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授   (12605)	
研究 分担者	安永 正浩  (Yasunaga Masahiro)  (80450576)	国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・分野長   (82606)	

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