



OKAYAMA UNIV.



# 腫瘍免疫応答を高感度に定量評価する技術開発に成功 ～がん免疫治療の実用化を加速する診断薬に～

岡山大学 大学院自然科学研究科 生命医用工学専攻  
(工学部・化学生命系学科)蛋白質医用工学研究室  
准教授 二見 淳一郎

# 腫瘍免疫応答を高感度に定量評価する抗体検査技術に関する論文

## Sensitive Multiplexed Quantitative Analysis of Autoantibodies to Cancer Antigens with Chemically S-Cationized Full-Length and Water-Soluble Denatured Proteins

Junichiro Futami,<sup>\*,†,#</sup> Hidenori Nonomura,<sup>†,#</sup> Momoko Kido,<sup>†</sup> Naomi Niidoi,<sup>†</sup> Nao Fujieda,<sup>‡,§</sup> Akihiro Hosoi,<sup>‡,§</sup> Kana Fujita,<sup>†</sup> Komako Mandai,<sup>†</sup> Yuki Atago,<sup>†</sup> Rie Kinoshita,<sup>†</sup> Tomoko Honjo,<sup>†</sup> Hirokazu Matsushita,<sup>§</sup> Akiko Uenaka,<sup>||</sup> Eiichi Nakayama,<sup>||</sup> and Kazuhiro Kakimi<sup>§</sup>

<sup>†</sup>Department of Medical Bioengineering, Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University, Okayama 700-8530, Japan

<sup>‡</sup>Medinet Co. Ltd., Yokohama, Kanagawa 222-0033, Japan

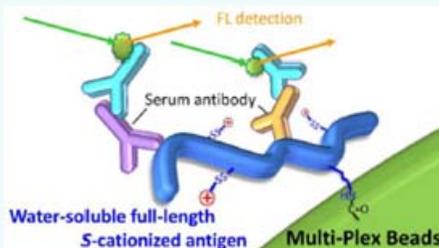
<sup>§</sup>Department of Immunotherapeutics, The University of Tokyo Hospital, Tokyo 113-8655, Japan

<sup>||</sup>Faculty of Health and Welfare, Kawasaki University of Medical Welfare, Kurashiki, Okayama 701-0193, Japan

### Supporting Information

**ABSTRACT:** Humoral immune responses against tumor-associated antigens (TAAs) or cancer/testis antigens (CTAs) aberrantly expressed in tumor cells are frequently observed in cancer patients. Recent clinical studies have elucidated that anticancer immune responses with increased levels of anti-TAA/CTA antibodies improve cancer survival rates. Thus, these antibody levels are promising biomarkers for diagnosing the efficiency of cancer immunotherapy. Full-length antigens are favored for detecting anti-TAA/CTA antibodies because candidate antigen proteins contain multiple epitopes throughout their structures. In this study, we developed a methodology to prepare purified water-soluble and full-length antigens by using cysteine

sulfhydryl group cationization (S-cationization) chemistry. S-Cationized antigens can be prepared from bacterial inclusion bodies, and they exhibit improved protein solubility but preserved antigenicity. Anti-TAA/CTA antibodies detected in cancer patients appeared to recognize linear epitopes, as well as conformational epitopes, and because the frequency of cysteine side-residues on the epitope–paratope interface was low, any adverse effects of S-cationization were virtually negligible for antibody binding. Furthermore, S-cationized antigen-immobilized Luminex beads could be successfully used in highly sensitive quantitative-multiplexed assays. Indeed, patients with a more broadly induced serum anti-TAA/CTA antibody level showed improved progression-free survival after immunotherapy. The comprehensive anti-TAA/CTA assay system, which uses S-cationized full-length and water-soluble recombinant antigens, may be a useful diagnostic tool for assessing the efficiency of cancer immunotherapy.



## 岡山大学・自然科学研究科(工)

二見淳一郎

野々村英典

木戸桃子

新土居奈緒美

藤田佳那

万袋木麻子

愛宕祐基

木下理恵

本荘知子

## 株式会社メディネット

藤枝奈緒

細井亮宏

## 川崎医療福祉大学

上中明子

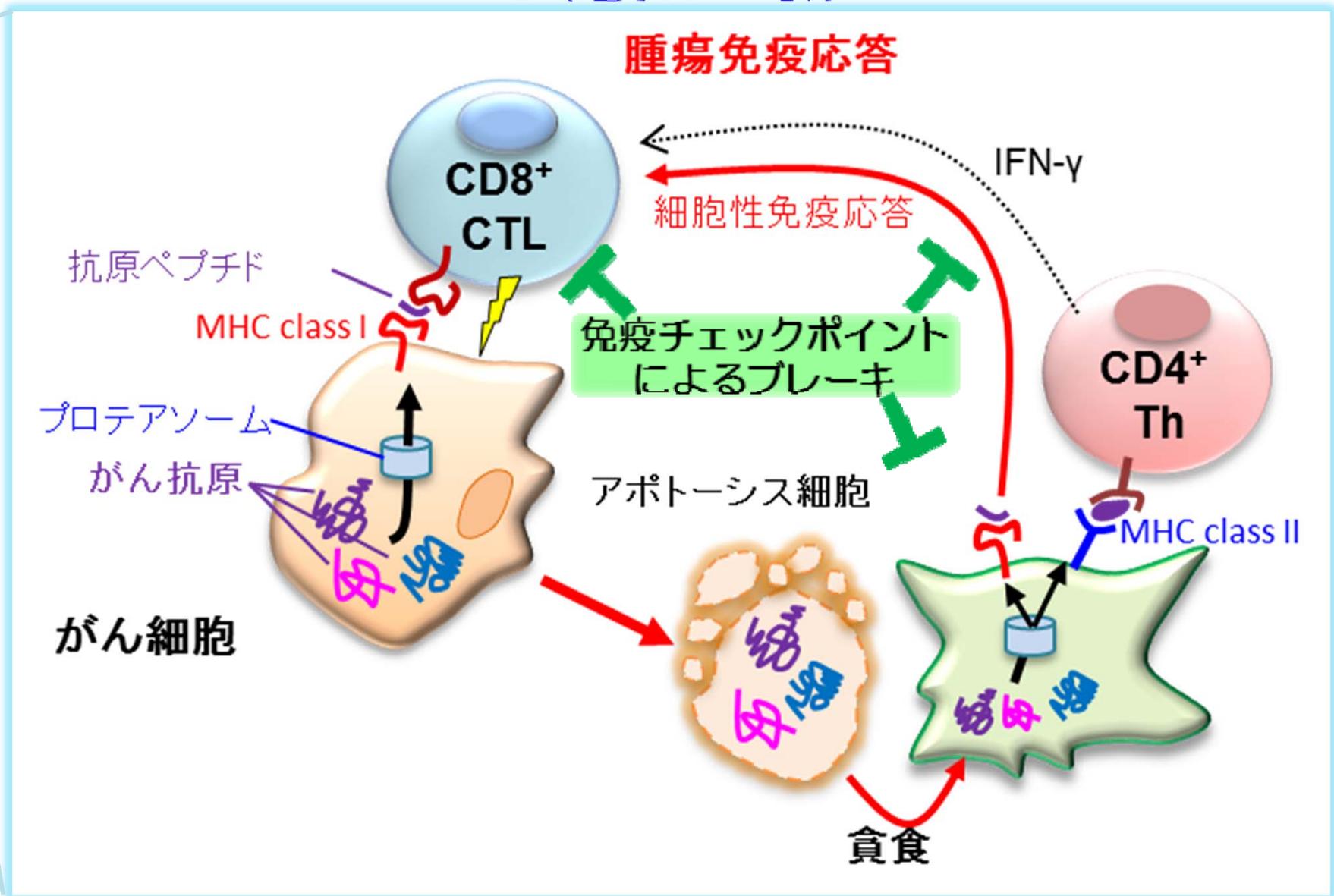
中山睿一

## 東京大学附属病院・免疫細胞治療

松下博一

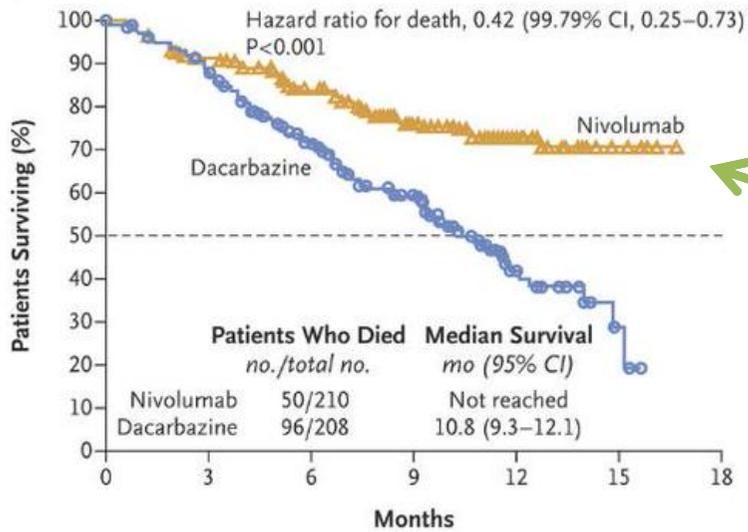
垣見和宏

# がんと免疫の戦い



# 免疫チェックポイント阻害剤の登場でがん治療に革命

A Overall Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18
Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0

がん免疫治療が  
本格化ステージの時代に！

NHKオンデマンド

サイエンスZERO

サイエンスZERO 「登場！がん治療を変える新薬 免疫のブレーキを外せ」

ログインして視聴！ 特選見放題バック月額972円(税込み) 単品108円(税込み)

商品詳細 ツイートする シェアする チェック

視聴期間：購入後3日0時間 購入期限：2016年5月16日  
特選見放題バックは、上記視聴期間によらず配信している間いつでも視聴可能です。

番組情報

他のエピソード

関連番組のご案内

## サイエンスZERO 「登場！がん治療を変える新薬 免疫のブレーキを外せ」



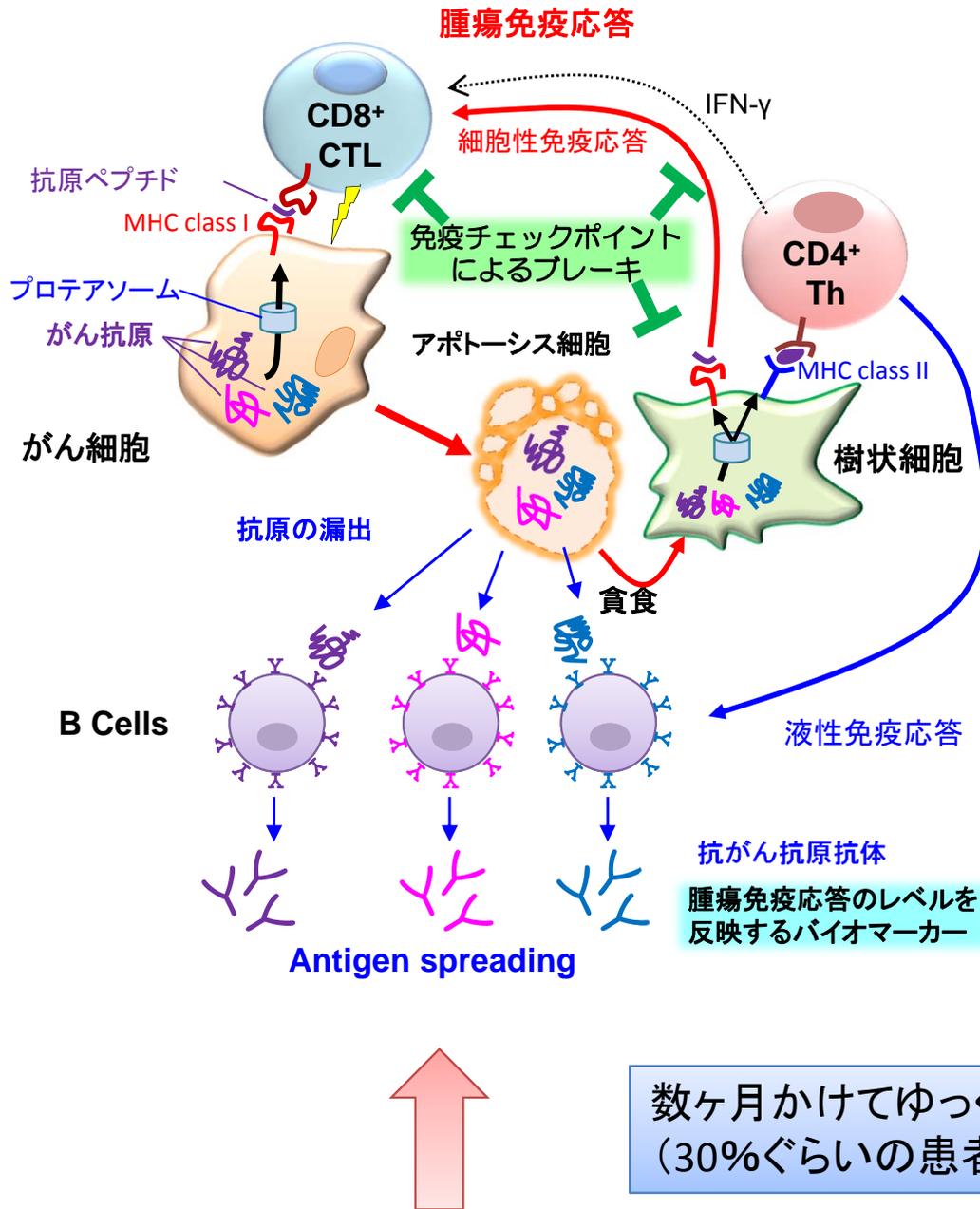
本編：30分

※この番組は字幕表示があります

出演：玉田耕治、竹内薫、南沢奈央  
語り(語り手)：土田大

「がん免疫療法」で、高い効果を上げる新薬「ニボルマブ」が承認された。がん免疫療法は長く期待されてきたが、実はこれまで、寿命を延ばすことが科学的に証明されて、日本で薬として承認されたものはなかったのだ。この開発には日本人の研究者が深く関わっていた。そして、新薬のポイント、免疫細胞の「ブレーキ」に注目したこと。どこが画期的だったのか、今後がん治療がどう変わりうるのか、詳しく紹介する。

免疫応答には個人差が・・・  
医師も判断ができない



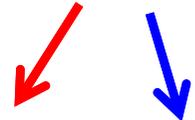
免疫チェックポイント阻害剤

がん



増大

×がん細胞増殖？  
◎免疫細胞が集積？

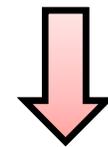
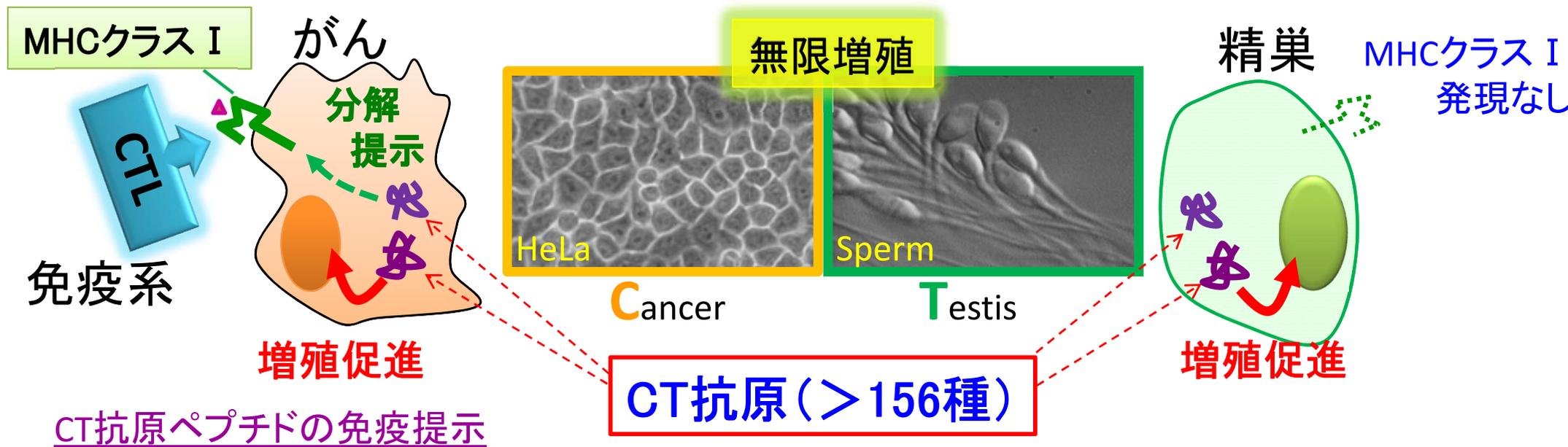


悪化

縮小！

がん抗原に対する高感度な抗体検査試薬を作成して、がんの免疫治療をサポートしよう！

# 細胞に無限増殖能を付与するタンパク質をがん細胞が悪用

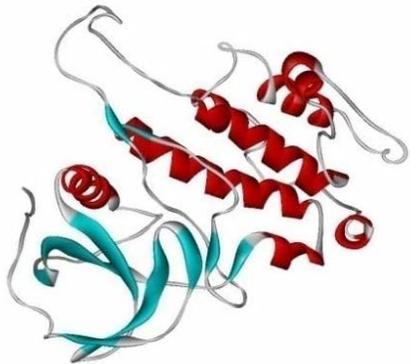


他の有望ながん抗原を含めると200種超

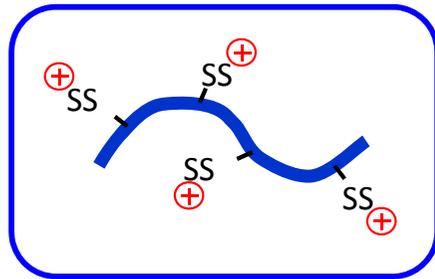
120種超の全長CT抗原を生産するリソースを整備中

# 大半のがん抗原タンパク質は不安定で凝集しやすい物性

活性構造のタンパク質  
(可溶性)

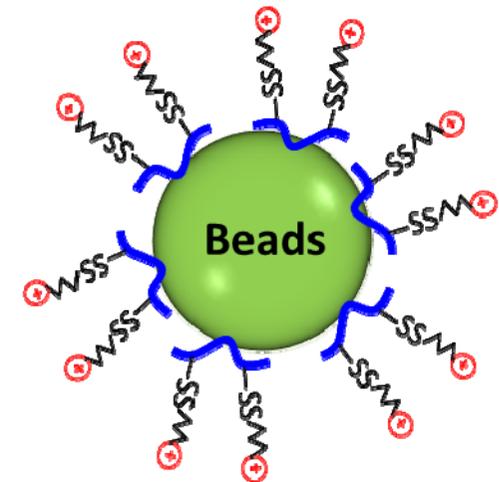


S-カチオン化タンパク質  
(可溶性)



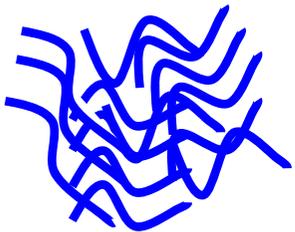
独自開発技術で解決！

S-カチオン化タンパク質  
固定化磁気ビーズ

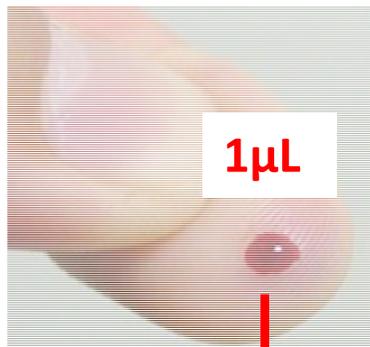


優れた抗体検査試薬に！

変性タンパク質  
(不溶性)



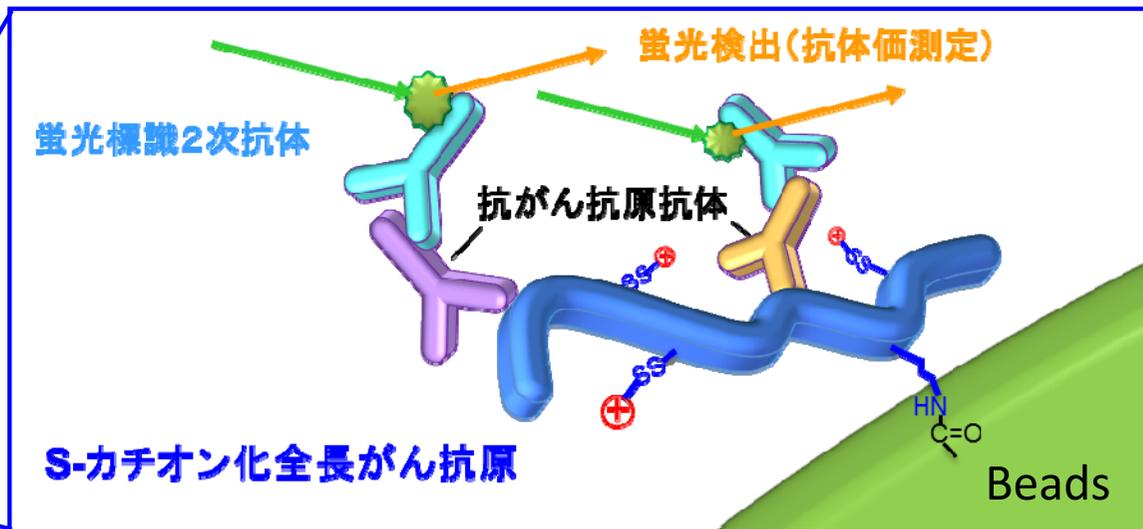
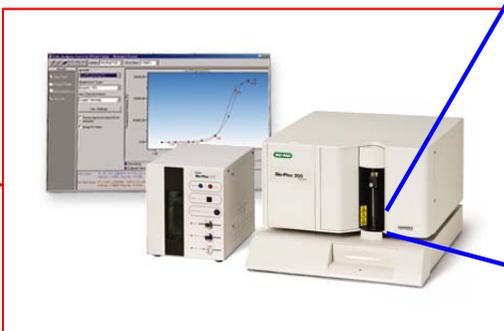
# Multi-Plexed AssayシステムとS-カチオン化水溶性全長がん抗原を組み合わせたAntigen-Spreadingの網羅的な測定



× 1600希釈

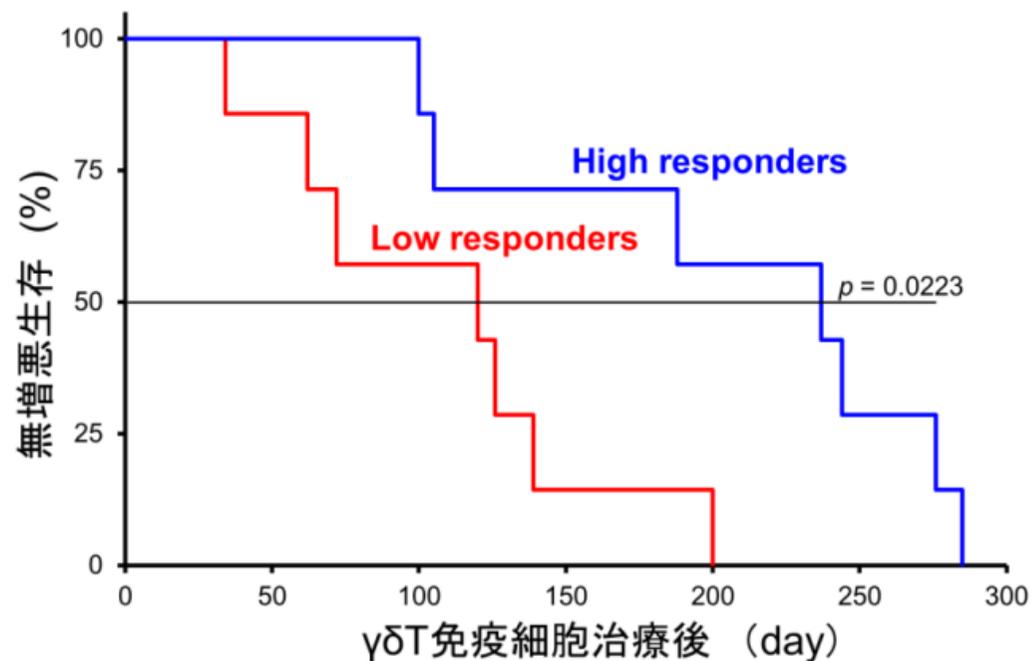


Bio-Plexシステム



17種類のがん抗原に対するAntigen-spreadingを測定

免疫治療後にAntigen-spreading  
が誘導された患者は予後が良い！



# がん免疫治療の実用化を加速するコンパニオン診断薬に

## 個別化医療



抗体検査の結果は良好です！  
このままがん免疫治療を続けましょう！  
次はあなたの免疫系に適した再発予防ワクチンを処方しましょうね。

## 新薬開発



適切な診断薬を使った  
治験データを提出



臨床治験



診断薬とセットで認可

