

令和2年7月16日

感染症の免疫パスポート発行から、がん、 免疫疾患の 新規診断・治療法の提案

東北大学

加齢医学研究所

教授 小笠原 康悦

immunobiology@grp.tohoku.ac.jp

022-717-8579

本技術の概要

何に使えるのか

- ・遺伝子群増幅キット（免疫受容体、細菌叢、混合感染、ライブラリー）
- ・病気の診断や治療法の開発
（感染症、がん、アレルギー、自己免疫疾患など）
- ・健康のモニタリング ➡ 免疫パスポート

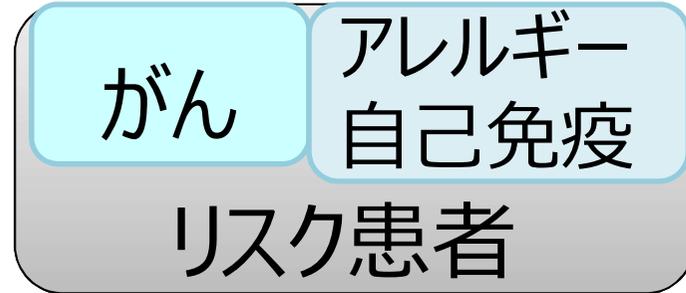
どんな技術なのか

- ・混ざっている遺伝子を比率を変えずに正確に増やす
- ・遺伝子の質と量を測定できる（抗体やキラー細胞の質と量を測定）
- ・遺伝子構造がわかる
- ・人工抗体や人工キラー細胞をつくる

ニーズ・事業化

誰が使うのか

対象
(顧客)



免疫受容体レポーター解析

ニーズ

健康・保険産業

製薬企業

1. 免疫パスポート
2. 健康食品・機器
3. 保険

アカデミア
研究者
医師

1. 抗体医薬
2. ワクチン
3. 細胞療法

健康モニタリング事業

診断・治療開発事業 3

新技術の特徴・従来技術との比較

従来技術

- 遺伝子を選択的に増幅できない
- 遺伝子増幅には偏りがある
- 再現性や精度に問題
- 免疫受容体は検出可、しかし不正確

- 免疫受容体遺伝子を提供できない
- 実証実験ができない
- 人工抗体、キラー細胞がつかれない

新技術

- 遺伝子を選択的に増幅できる
- 遺伝子増幅に偏りが無い
- 再現性があり、精度が高い
- 免疫受容体の変化を正確に把握するシステムを構築
- 免疫受容体解析アプリケーション開発
- 免疫受容体遺伝子を提供できる
- 実証実験ができる
- 融合タンパク質、人工抗体作成技術を確立、人工キラー細胞を作成できる

偏りなく、高精度、高速でレパートリーを測る方法を開発

免疫レパートリー解析の技術比較

企業名 (技術レベル)	東北大学 (第3世代)	R社 (第2世代)	O社 (第2世代)	I社 (第2世代)	A社 (第2世代)
増幅法	SALT-PCR	AL-PCR	5'RACE (一部PCR)	ARM-PCR (multiplexPCR)	Multiplex PCR
V領域5'近傍 シーケンス	○	△	△	×	×
バイアス	非バイアス	バイアスあり	不明	バイアスあり	バイアスあり
非特異的増幅	無	あり	あり	あり	あり
定量性	高	半定量	定量性は不明	半定量	半定量
TCR遺伝子一致率 (database90%以上の割合)	79%	13%	不明	不明	不明
ソフトウェア	アサイメント、 比較、抽出、 配列予測	アサイメント、 比較、抽出、 配列予測	アサイメント、 比較 配列予測	アサイメント 配列予測	アサイメント、 比較 配列予測
TCRシーケンス 成功率	90%	12%	不明	不明	不明

偏りなく、高精度、高速でレパートリーを測る方法を開発

免疫受容体レパートリー解析成功率比較

東北大学での比較

		overlap			TCR			
		総リード数	マージ数	成功率(%)	解析リード数	成功数	失敗数	成功率(%)
 東北大学	sample21	142955	126106	88.2	10000	9838	162	98.4
	sample61	219646	193596	88.1	10000	9575	425	95.8
	Average	181301	159851	88.2	10000	9707	293	97.1
X社	T11	164995	16370	9.9	10000	8966	1034	89.7
	T12	416040	24999	6.0	10000	6023	3977	60.2
	Average	290518	20685	8.0	10000	7495	2505	75.0

Illumina社 NGSの場合

TCRシーケンス成功率 = マージ成功率 × TCR成功率

東北大学 : **85.6%** >>>>>> X社 : **6.0%**

免疫受容体レパートリー解析とその応用

サンプル収集：採血(10ml)、組織(5mm角)など

免疫受容体
レパートリー解析

サンプル調整

非バイアス遺伝子増幅

知財1

次世代シーケンス (NGS)

遺伝子構造解析・免疫受容体解析ソフトウェア

技術1

応用

応用

健康モニタリング事業

免疫パスポート
免疫受容体分析
抗体検査キット
健康モニタリング

診断・治療開発事業

人工抗体による傷害促進
感染症、がん

知財2

人工抗体による阻害
アレルギー、自己免疫疾患

知財3

知財戦略 ライセンスアウト・共同研究

知財1

遺伝子特異的非バイアス増幅法の開発
(2017-502372) EP指定国登録手続中

試薬会社、受託解析会社、検査会社

キット化

技術1

免疫受容体遺伝子構造解析ソフトウェア
免疫解析アプリケーション-Web版

健康
モニタリング
事業

知財2

T細胞受容体の認識機構を用いたがん
又は感染症の治療及び診断
(2018-532015) 欧・米(3極)、審査係属中

診断・治療
開発事業

知財3

抗原特異的MHC発現調節法 (2018-015908)

どんなキットか

知財 1

遺伝子特異的非バイアス増幅法の開発

(2017-502372) EP指定国登録手続中

試薬会社、受託解析会社、検査会社

キット化

ライセンスアウト

RNAコピー比率を変えずにシーケンスできる
遺伝子特異的非バイアス増幅法を用いたキット化

例

免疫受容体解析キット

RNA seq解析キット

腸内細菌叢、口腔細菌叢の解析キット

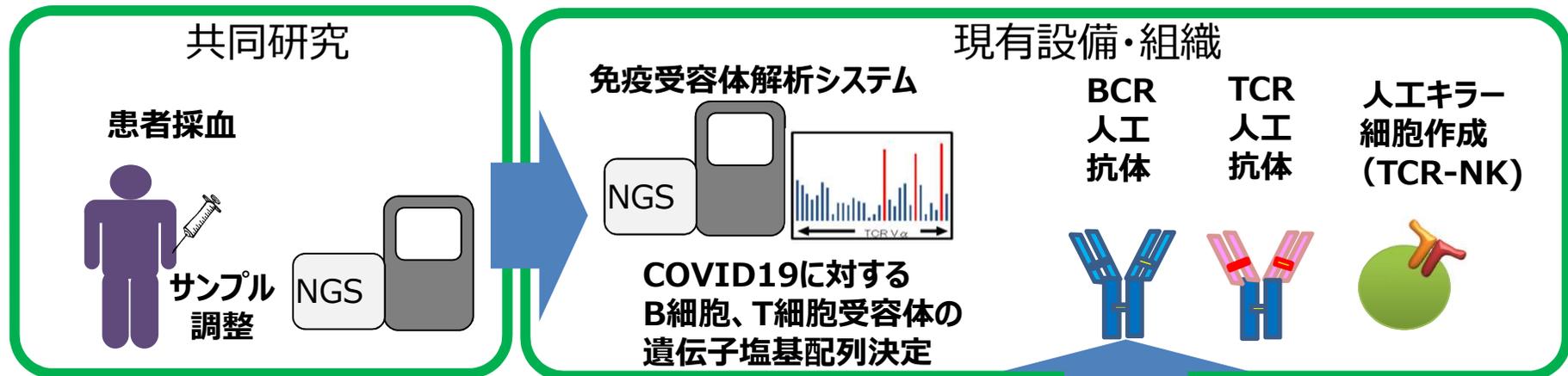
Cell free DNA, RNA増幅、解析キット

新型コロナ混合感染検出キット

新型コロナ免疫パスポートキット

研究開発例

新型コロナウイルス感染症の治療法・診断法の開発支援
免疫受容体解析ツールの無償利用、遺伝子構造解析の支援を開始（プレスリリース）



共同研究



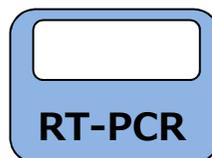
製品化

非臨床試験実施

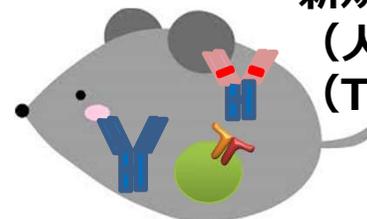
重症化予防検査キット開発
(患者層別化)
免疫パスポート検出キット開発



混合感染判別キット開発



新規治療法開発
(人工抗体)
(TCR-NK療法)



知財応用例：開発戦略 1

知財1

遺伝子特異的非バイアス増幅法

コピー比率を変えずに遺伝子増幅可能

製品化イメージ1

混合感染判別キット開発



新型コロナウイルス混合感染判別キット

- ・ウイルスの数、S型とL型の比率がわかる。
- ・混合感染の治療法の指針となる。

混合感染とは？

S型、L型のウイルスの両方に感染している。

新型コロナウイルスと、ほかの感染症（インフルエンザ、肺炎球菌）にも感染している。

現在何が問題か？

重症化が問題。原因となる悪性型ウイルスの存在、その比率不明。

開発予定製品で何がわかるか？

ウイルスの数、悪性化ウイルスの比率がわかる。

新型コロナウイルス混合感染判別キット

新型コロナウイルスには、亜型が存在。変異が認められる。

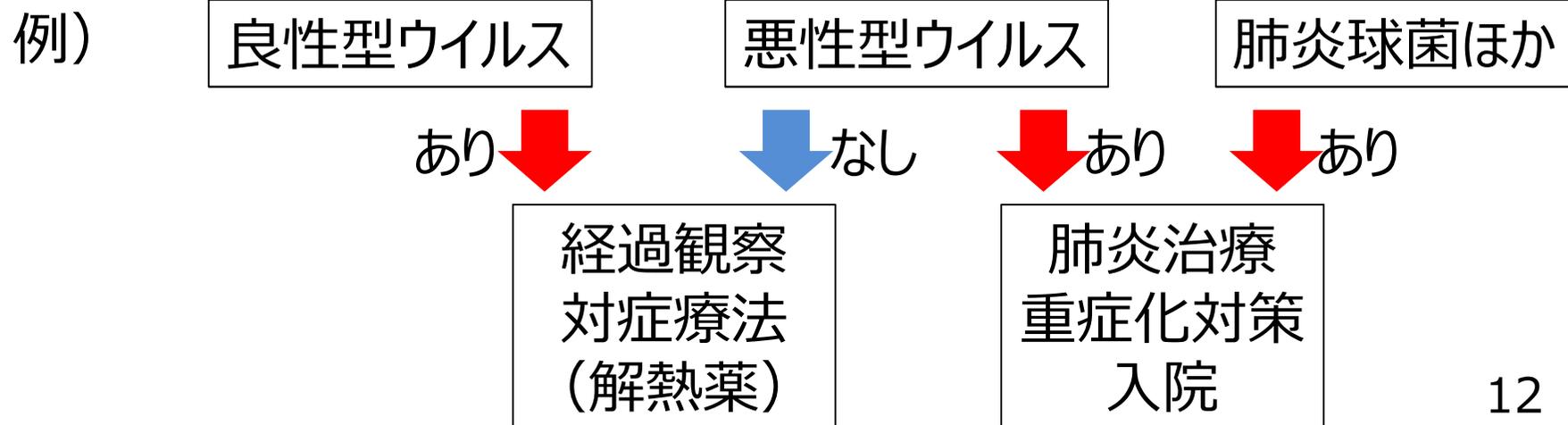
遺伝子特異的非バイアス増幅法 **EP指定国登録手続き中**

コピー比率を変えずに遺伝子増幅できる

開発予定製品は何がよいのか？

新型コロナウイルスの悪性型を検出

患者層別化、重症化対策の治療指針となる



免疫パスポート発行

技術1

免疫受容体遺伝子構造解析ソフトウェア

免疫解析アプリケーション-Web版

健康

モニタリング

事業

共同研究

免疫受容体レポーター解析

- 特異的B細胞受容体（BCR）、T細胞受容体（TCR）の割合を示す
新型コロナウイルスに対するBCR、TCRの割合が判明

抗体キット解析（免疫パスポート検出キット）

- 感染歴を示す

ウイルスに結合できる抗体の存在を示す

レポーター解析と抗体キット解析の結果を併せて評価

免疫パスポート発行

BCR, TCRから、健康状態、記憶を測れる

例) はしかにかかったら

はしかに対するT細胞（受容体）ができる



はしかに対するT細胞（受容体）は、記憶細胞として残る



病気の既往が、免疫受容体のレポトリリーとして残る

ビッグデータ化で 問診がなくても病歴が把握できる

知財応用例：開発戦略 2

知財2

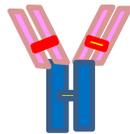
T細胞受容体の認識機構を用いたがん又は感染症の治療及び診断
(2018-532015) **欧・米(3極)、審査係属中** **共同研究**

製品化イメージ 3

①人工抗体
(BCR)



②人工抗体
(TCR)



③人工キラー細胞
(TCR-NK)



新型コロナウイルスに対する
特異的BCR、TCRを特定

BCR、TCRの遺伝子情報から
特異的人工抗体、人工キラー細胞を作成

開発優先順位 ① > ② > ③

BCR、TCRとは？

B細胞受容体 (B cell receptor)、T細胞受容体 (T cell receptor)の略称。
病原体に対して、ぴったり適合する (特異的) 受容体が、身体の中で作られる。
BCRの分泌型は抗体と呼ぶ。キラー細胞や抗体ができるとウイルスを排除できる。

キラー細胞とは？

標的細胞を殺して排除することができる免疫細胞。

この免疫細胞は、T細胞やNK細胞である。

ウイルス感染において、抗体では排除できない場合、キラー細胞が必要である。

新型コロナウイルス診断・治療法の開発

知財2

T細胞受容体の認識機構を用いたがん又は感染症の治療及び診断
(2018-532015) 欧・米(3極)、審査係属中 共同研究

患者採血



B/T細胞受容体解析システム



COVID19に対するBCR、TCRの
遺伝子塩基配列決定

NGS : 次世代シーケンサー (Next Generation Sequencer)

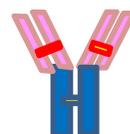
BCR塩基配列

①人工抗体 (BCR)



TCR塩基配列

②人工抗体 (TCR) ③人工キラー細胞 (TCR-NK)



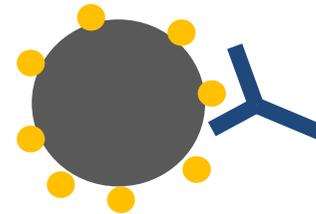
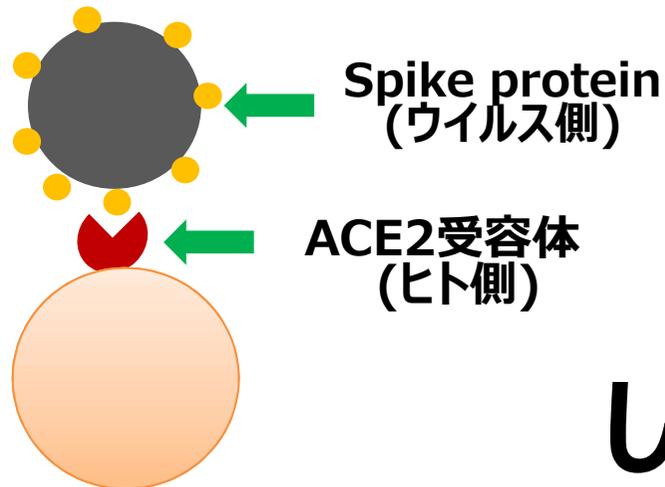
新型コロナウイルス感染におけるヒトBCR、TCRを高精度特定

新規診断法・治療法の開発

①人工抗体（BCR）の作成 1 —ヒトBCRの特定—

新型コロナウイルス

感染時に利用するタンパク質



Spike に対する抗体は
ウイルスの細胞結合を防ぐ可能性

しかし

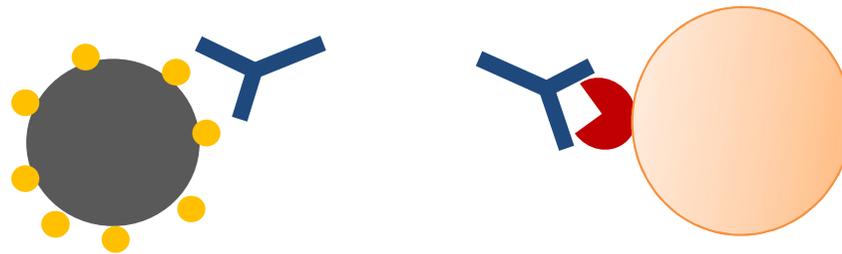
真の治療標的となる分子は、Spikeではない可能性も高い

患者サンプルから、特異的抗体を特定する必要がある

新技術メソッドによるBCR特定

①人工抗体（BCR）の作成 2

患者サンプルから、特異的BCRを特定



特異的BCR配列から人工抗体作成

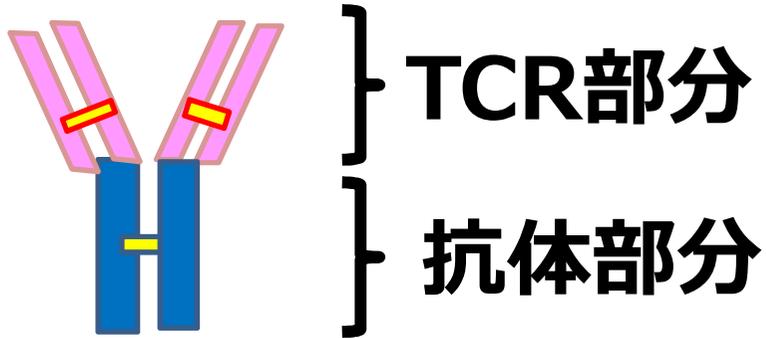
重症化予防検査キット開発
(患者層別化)



新規治療法開発
(人工抗体)



②人工抗体（TCR）の作成 患者サンプルから、特異的TCRを特定



人工融合抗体を作る

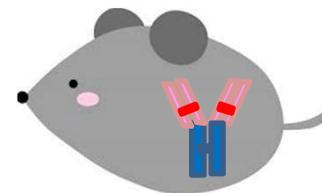
メリット：TCRの特異性と抗体のハイブリッド機能

①人工抗体（BCR）と比較し効果がある方を市場へ

重症化予防検査キット開発
(患者層別化)



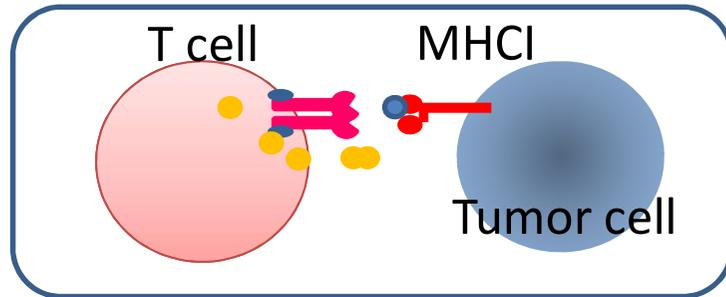
新規治療法開発
(人工抗体)



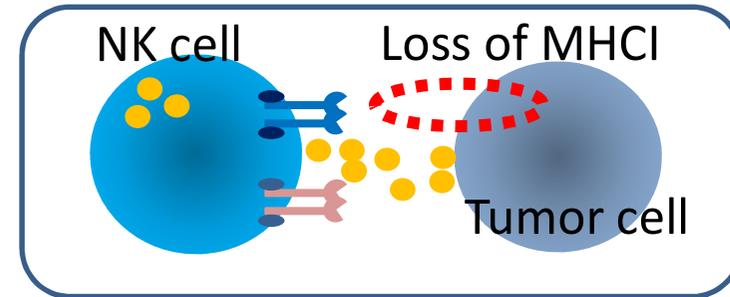
知財 2 の特許性・有用性

標的細胞：がん、感染細胞

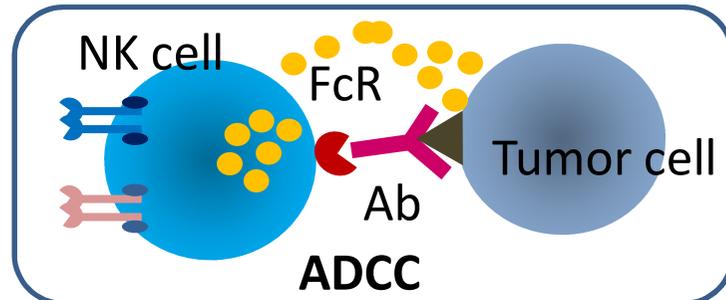
1. MHCが発現している標的細胞



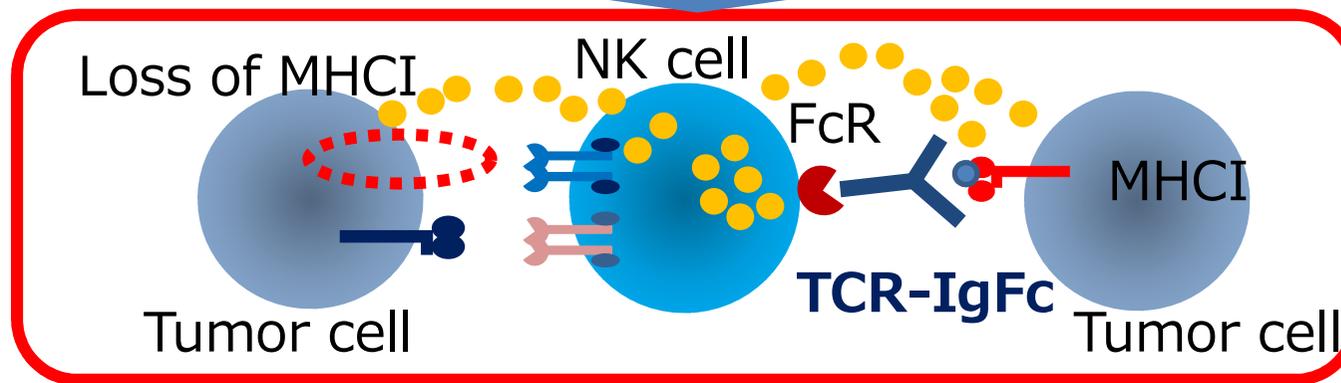
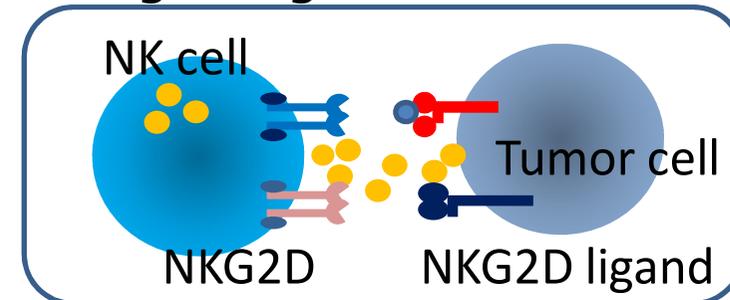
2. MHCが消失した標的細胞



3. 癌に対する抗体がある標的細胞

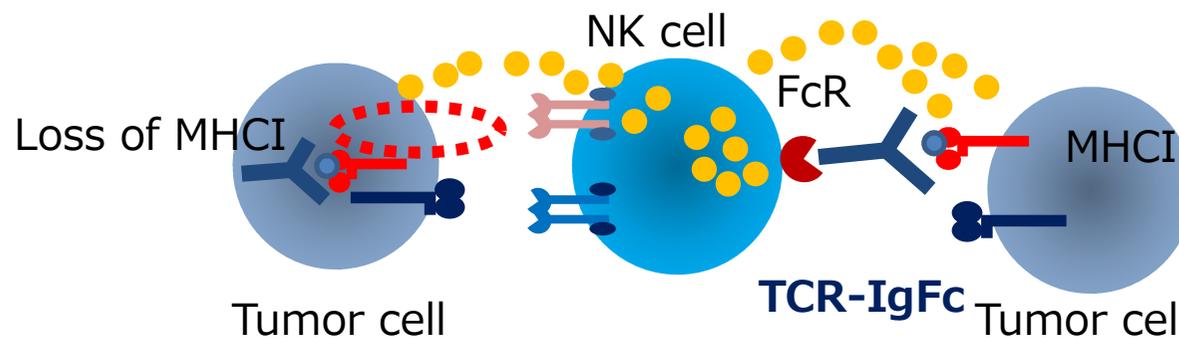
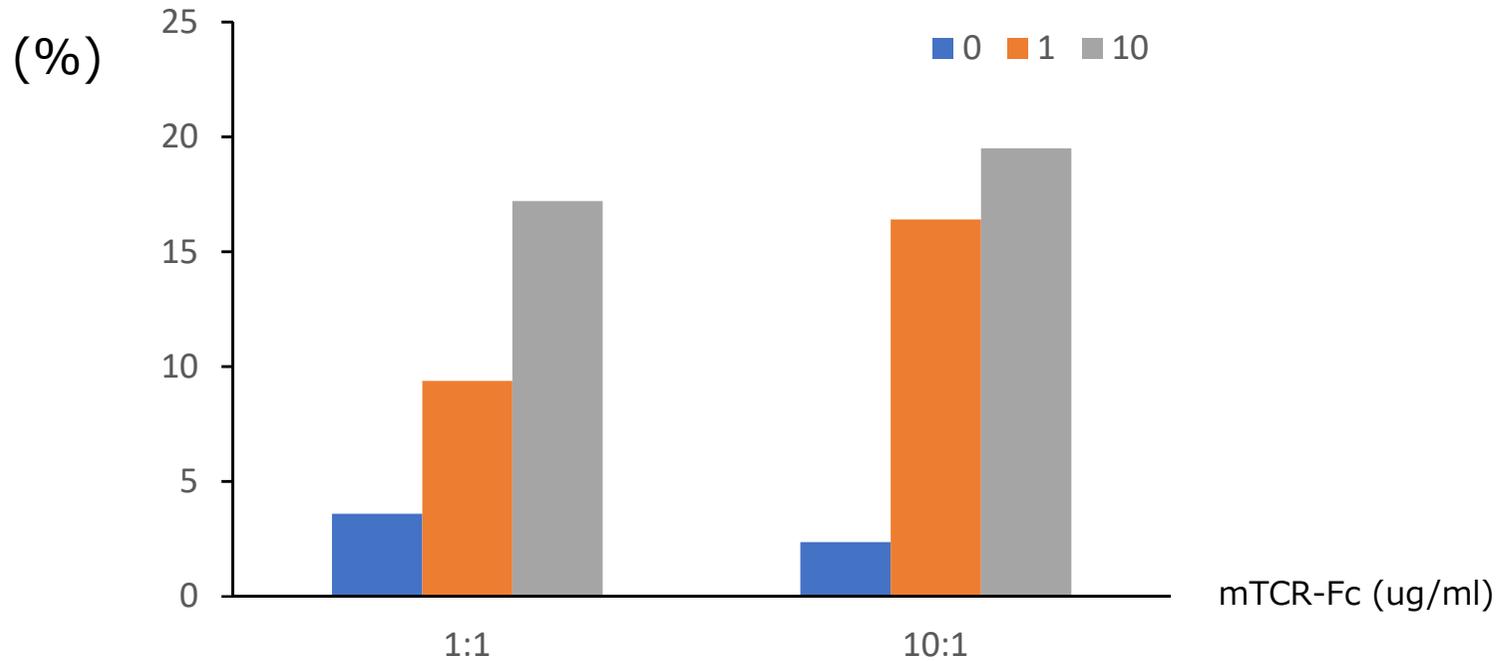


4. Danger Signalを発現する標的細胞



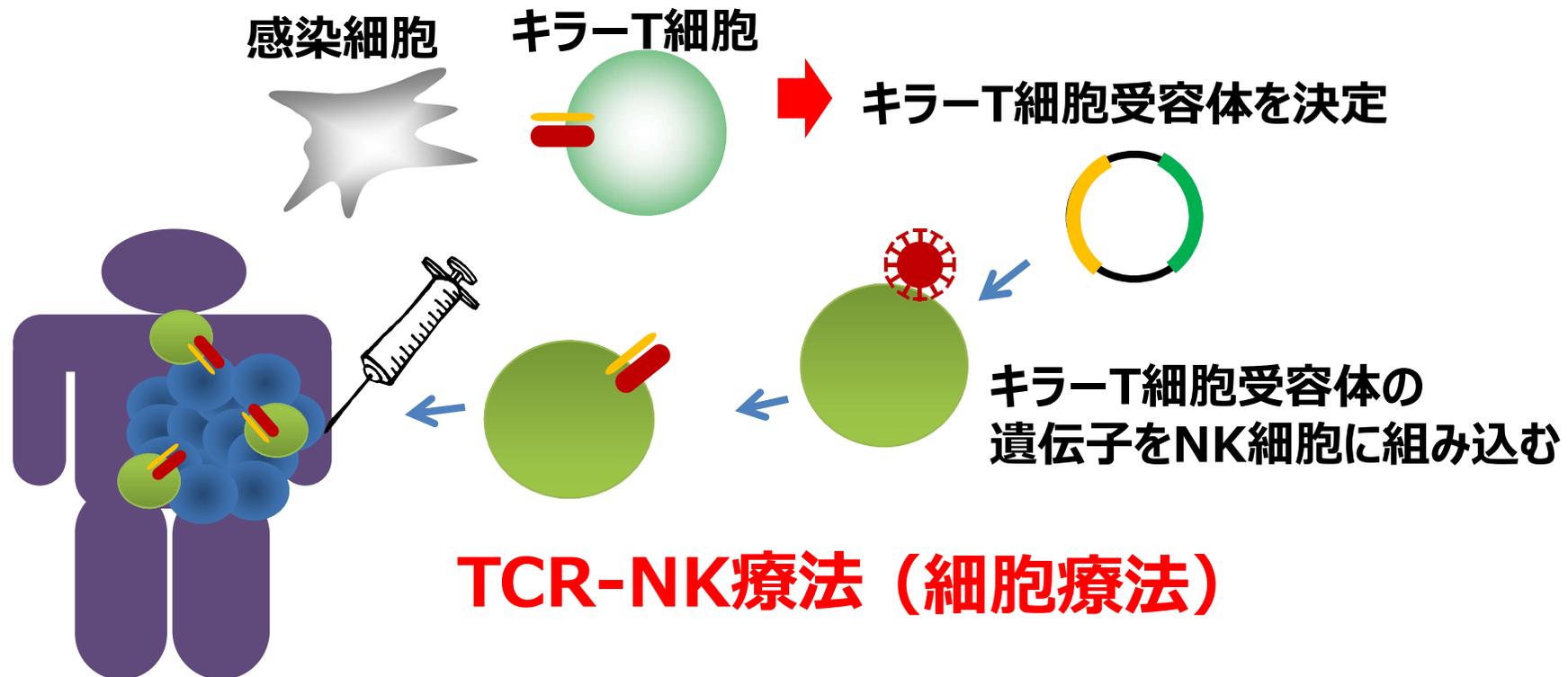
全てのがんや感染細胞に対応できる新規治療法

人工抗体 (TCR)による NK細胞傷害活性の増強



NK細胞によって、がんや感染細胞を効率よく排除できる 21

③人工キラー細胞（TCR-NK）の作成 —個別化治療—



T細胞受容体をNK細胞に遺伝子導入して人工キラー細胞を作る

抗体で排除できない場合に有効な治療法

TCR-T療法（がん）—実績蓄積中（GAPFREE2分担研究者）

知財応用例：開発戦略3

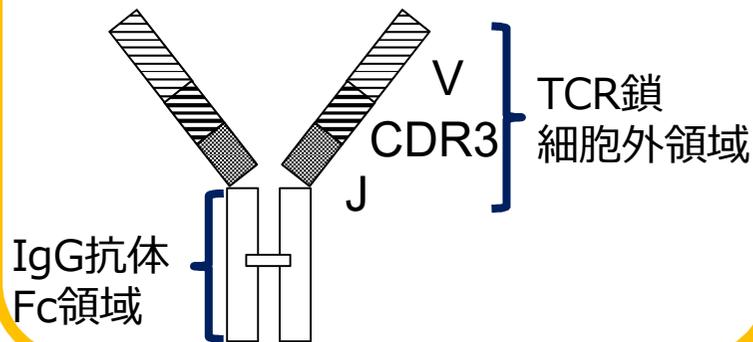
知財3

抗原特異的MHC発現調節法 (2018-015908)

診断・治療
開発事業
共同研究

疾患特異的TCRを特定

構造：TCRとIgFcの融合



発明の内容：抗原特異的MHC発現調節

優位性：MHCペプチド複合体を認識
全ての抗原に対応可能
(新規TCR解析が効果的ツール供給)

方法：抗原特異的MHCに反応するTCRを特定、
そのTCRとの融合タンパク質を作製する。

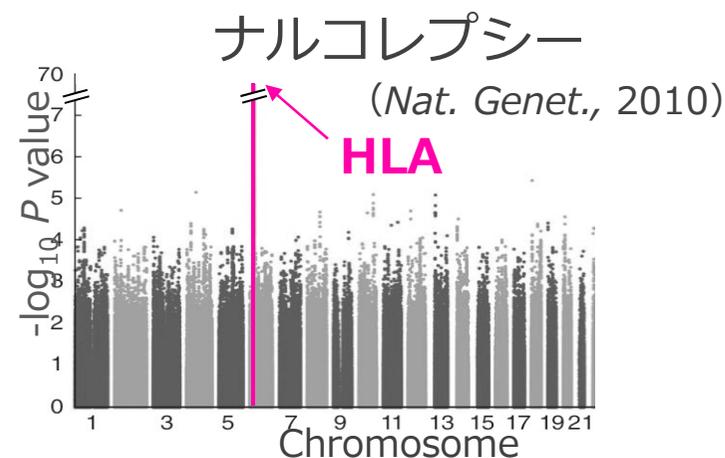
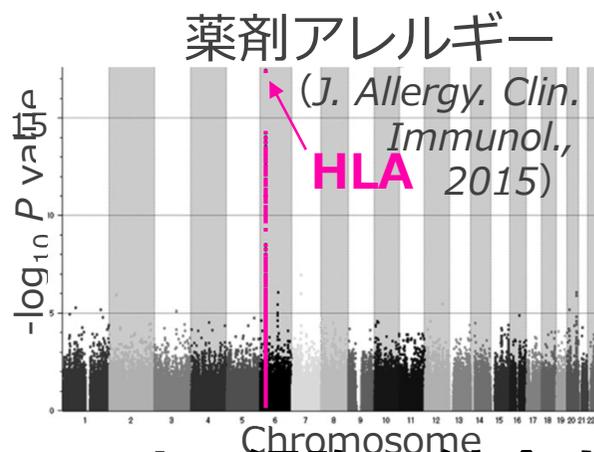
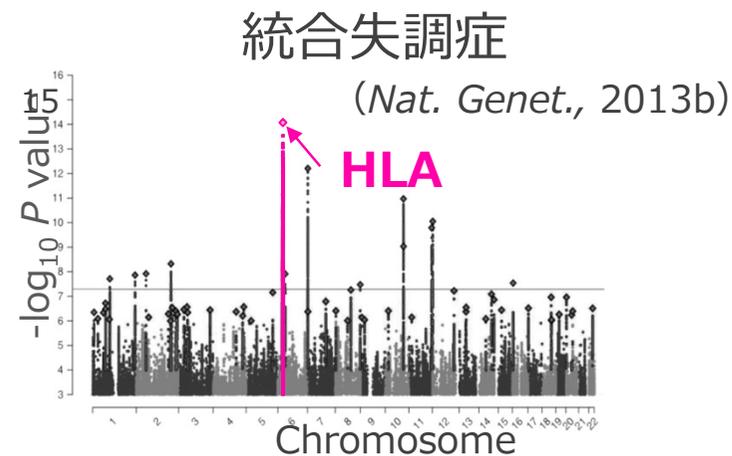
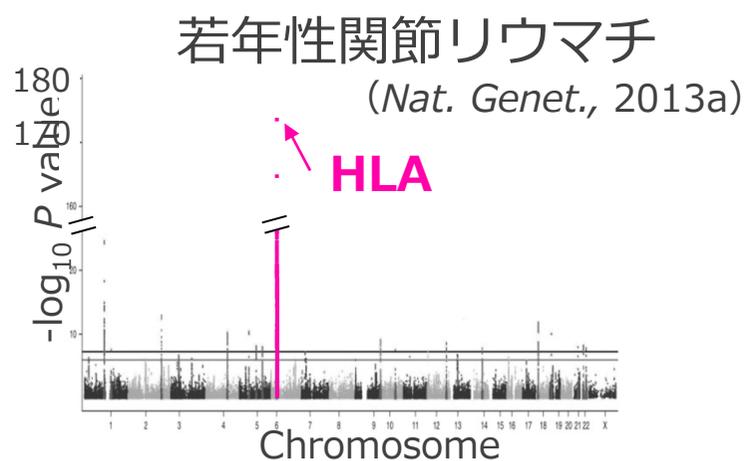
治療：MHC発現低下法
T細胞機能低下法

診断：標的細胞の検出

アレルギー、自己免疫疾患の新規診断・治療法開発

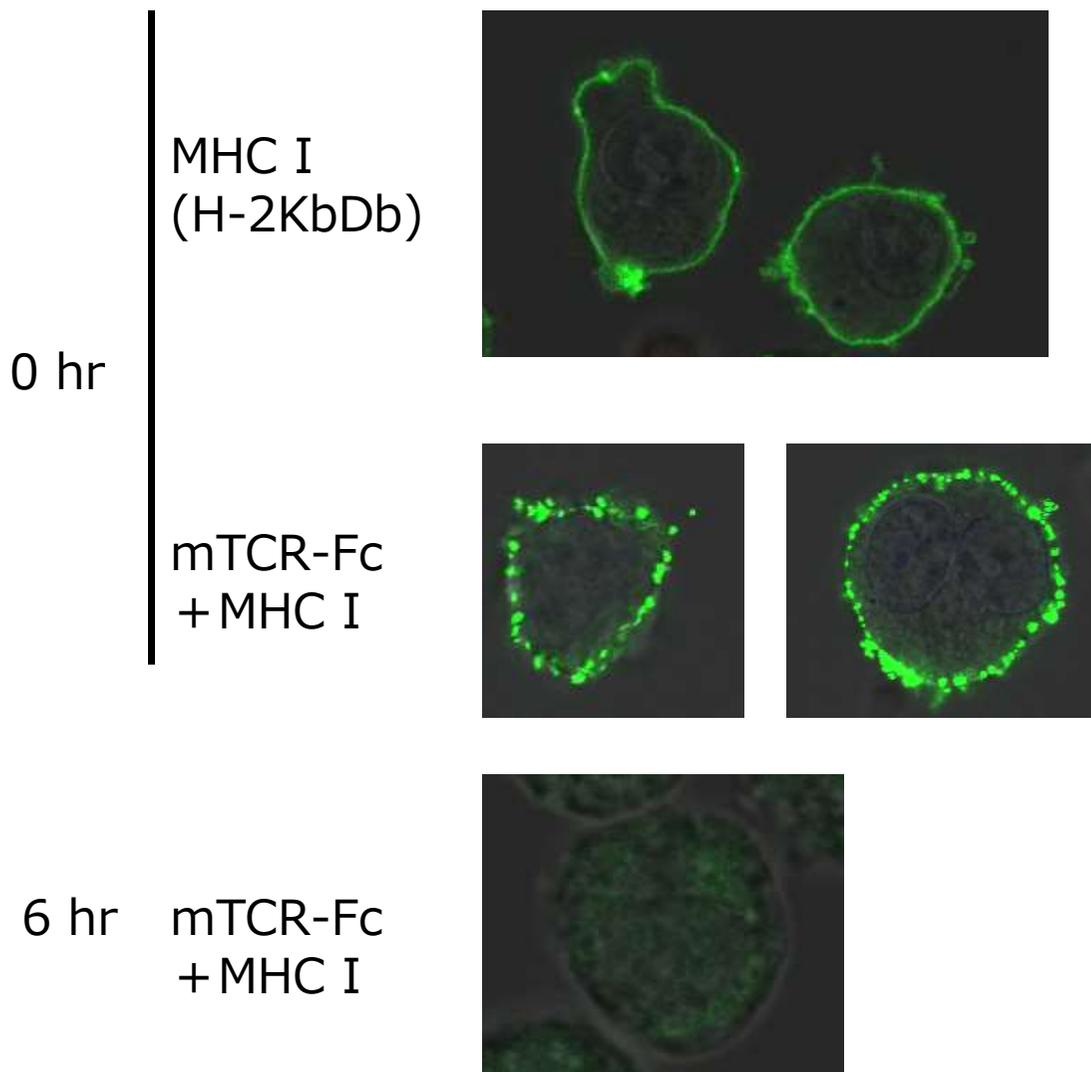
疾患感受性に関連するMHC多型

自己免疫疾患などの疾患は、MHCと相関があり、MHCと結合するT細胞が病気の原因



MHCとT細胞の結合を阻害できれば、治療に役立つ？

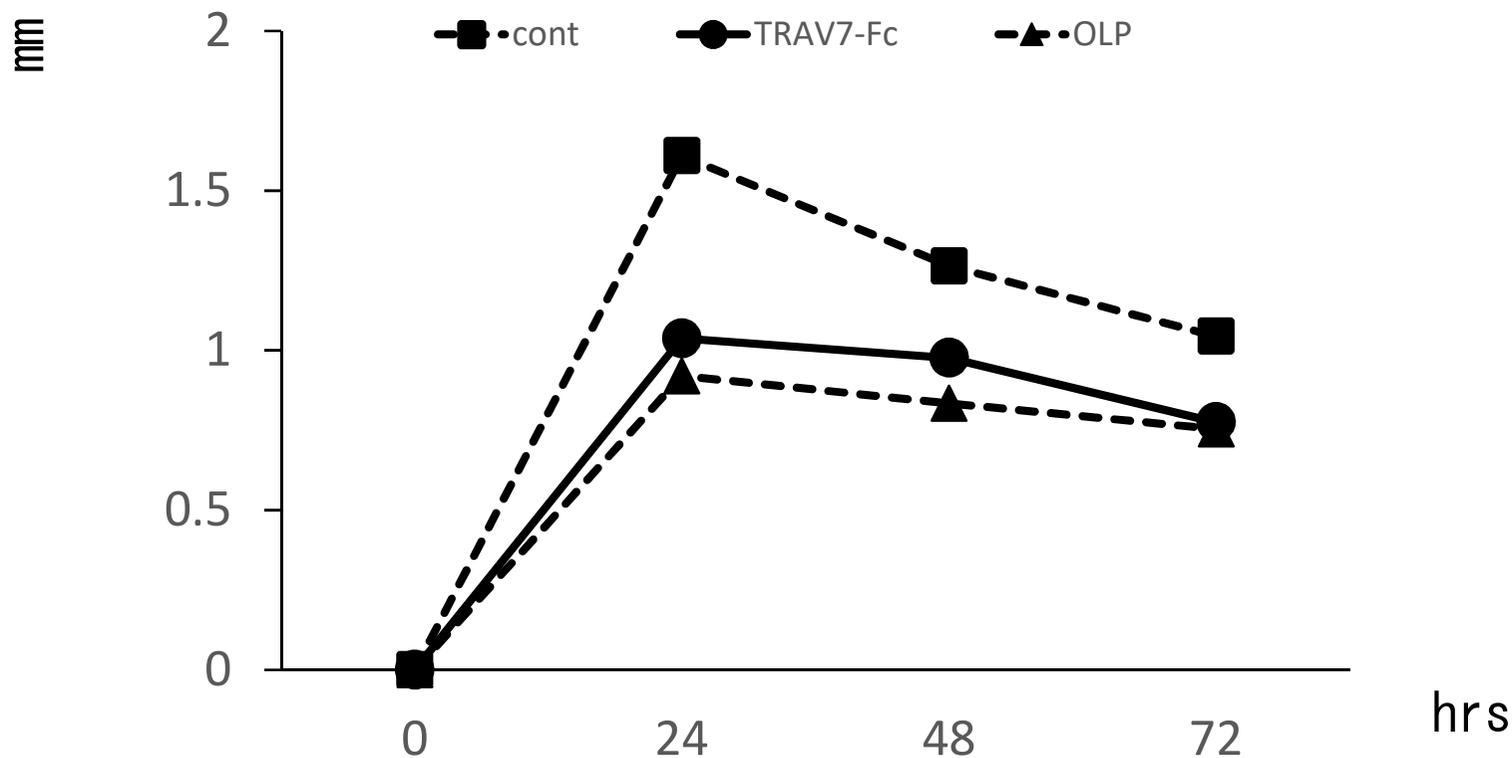
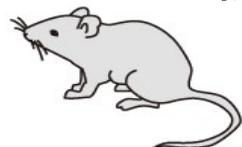
抗原特異的MHCの発現低下



MHC分子に結合したTCR融合タンパク質は、細胞内に取り込まれる

アレルギー治療実験

例：金属アレルギー



抗原特異的MHC発現調節法による治療効果

実用化に向けた課題・事業構想

事業化に必要な研究開発

産学連携で売れるものにする



共同研究開発・資金調達
(アイデア) (開発費)

キット化

免疫受容体マーカーの共同知財化

協調、協働で進めたい

お問い合わせ先

東北大学

産学連携機構 総合連携推進部

TEL 022-795-5274

FAX 022-795-5286

問い合わせ専用URL

<http://www.rpip.tohoku.ac.jp/jp/information/gijutsu/>

e-mail liaison@rpip.tohoku.ac.jp