

研究・事業名

COVID-19回復者からの抗体作製

研究・事業実施期間

令和2年7月31日～令和4年3月31日

交付決定額

10,000,000円

(企業・法人名) 株式会社イーベック

(研究・事業を共同で実施する法人等) 神戸市立医療センター中央市民病院

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター (NCGM)

特異性の高い迅速診断薬、高中和活性治療薬を開発するため、タイバーシティーなSARS-CoV-2感染回復者の末梢血を収集し、EBウイルス法によりB細胞から直接完全ネイティブヒト抗体を作製した。

研究・事業の概要 (イメージ図)

ダイバーシティな感染回復者の末梢血

を複数の医療機関から収集

- 様々な回復時期：退院直後、発症から30~180日、1年以上経過
- 異なる症状：軽症、中等症、重症
- 再感染
- 感染後ワクチン接種者 など



末梢血採血
PBMC分離

末梢血B細胞

EBV感染

Lymphoblastoid
cell line (LCL)

目的抗体産生
LCL単離

抗体遺伝子獲得

- ・ 抗体発現
- ・ 機能評価

高中和活性

高親和性
高特異性

治療薬

診断薬
検査薬

*LCL: EBV感染により増殖能を獲得したB細胞

1. 研究・事業の内容

* 需要の縮小により停止

研究・事業の目的および意義

COVID-19（新型コロナウイルス感染症）**回復者末梢血B細胞**から抗SARS-CoV-2抗体を作製し、以下の事業に活用

- 迅速診断薬用ヒト抗体作製：PCRの代替として使用することができる迅速な診断薬用の抗体を開発し、医療現場における負担を軽減
* PCR検査の低額普及が実現したため、治療薬作製を優先することとした。
- 治療薬用ヒト抗体作製：様々な変異株に対応できる抗体医薬を確立し、副作用が少なく、高い治癒能力を持つ治療薬を提供

研究・事業の方法および手段

感染からの経過時間、症状などが異なる**ダイバーシティ検体**に加え、発症から1年以上経過した検体、再感染、ワクチン接種者由来の検体も入手し、**末梢血B細胞からEBV方法により抗体を作製、親和性、in vitro/vivo中和活性**を評価した。

研究・事業の特徴（新規性、独自性等）

- 時間の経過とともに体細胞変異による成熟化を受け、抗体の活性は上昇する。イーベックはこのような活性の上昇した抗体を得ることに特化した技術を保有している。

本研究事業では、この技術を用い、発症から長期経過し**血中抗体価が下がった時期の検体を含む様々な検体から抗体を作製**する。

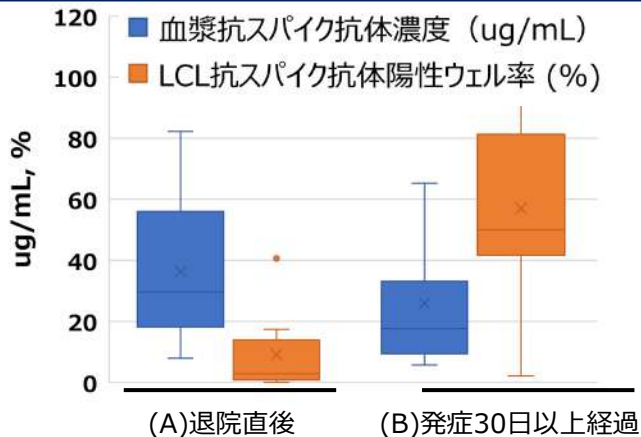
- **実際にヒトの免疫反応により作りだされた抗体そのもの**であるためを、抗体工学による改変を加えなくても、抗体医薬としてのクオリティを有している。

本手法を用いて取得した抗感染症抗体は現在、第Ⅱ相臨床試験が進行中である（ノーベルファーマ株式会社）。既に多数の治験協力者への投与実績の中で高い安全性が示唆されている。

2. 目的達成状況

SAR-CoV-2 感染で得られた知見①

◆ 発症から長期経過した検体では、LCL化される抗原特異B細胞が多い



退院直後の検体
 • 血漿中の抗体価は高い
 • スパイク抗体産生LCL陽性率は低い

↓

LCL化される抗原特異B細胞が少ない

発症後30日以上経過した検体
 • 血漿中抗体価は低い
 • LCL陽性率は非常に高い

↓

LCL化される抗原特異B細胞が多い

◆ 発症から30日以上経過した野生株感染者から変異株にも有効性を示す11個の中和抗体を獲得

Ab ID	in vitro Neutralizing activity								
	α	β	γ	δ	κ	O		REGN-CoV escape mutants*	
						BA. 1	BA. 2	EM-1	EM-2
1	●	—	—	●	●	—	—		
2	●	—	—	●	●	—	—		
3	●	—	—	●	●	—	—		
4	—	—	—	●	●	—	—		
5	—	—	—	—	—	●	—		
6	●	—	—	●	—	—	—	—	●
7	●	●	●	●	●	—	●		
8	—	●	—	—	—	—	—		
9	—	—	●	—	—	●	●		
10	●	—	●	—	—	●	●		
11	●	●	●	●	●	●	●	●	●

低用量で抑制
 IC50 < 10 ng/mL

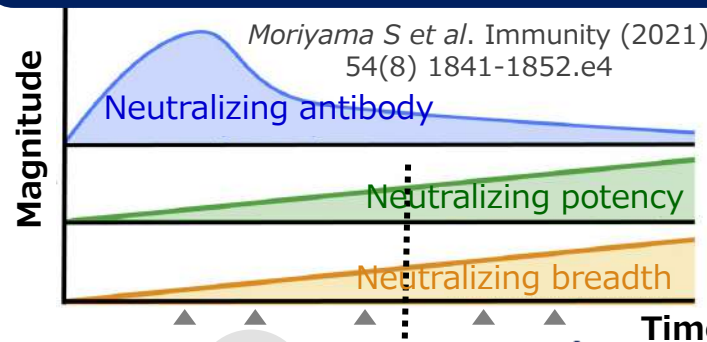
それぞれの抗体は変異株に対し異なる特異性を示す

動物試験でも有効性確認

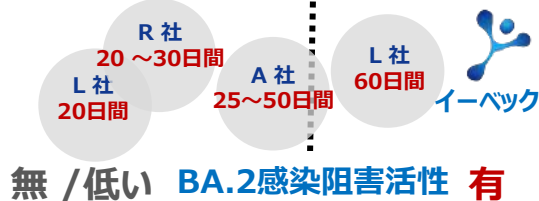
◆ 体細胞変異による抗体成熟化

スパイク特異的メモリー細胞は回復後も体細胞変異を続け、より性能が向上した抗体を産生する

- Sokal A et al. Cell. 2021 Feb 2
- Gaebler C et al. Nature. 2021 Jan 18
- Rodda LB et al. Cell. 2020 Nov 23
- Dan JM et al. Science. 2021 Feb



時間の経過とともに
 抗体量 ↓ DOWN
 中和活性 ↑ UP
 交差性 ↑ UP



イーバックの技術により、効率的に性能が向上した抗体が取得できる

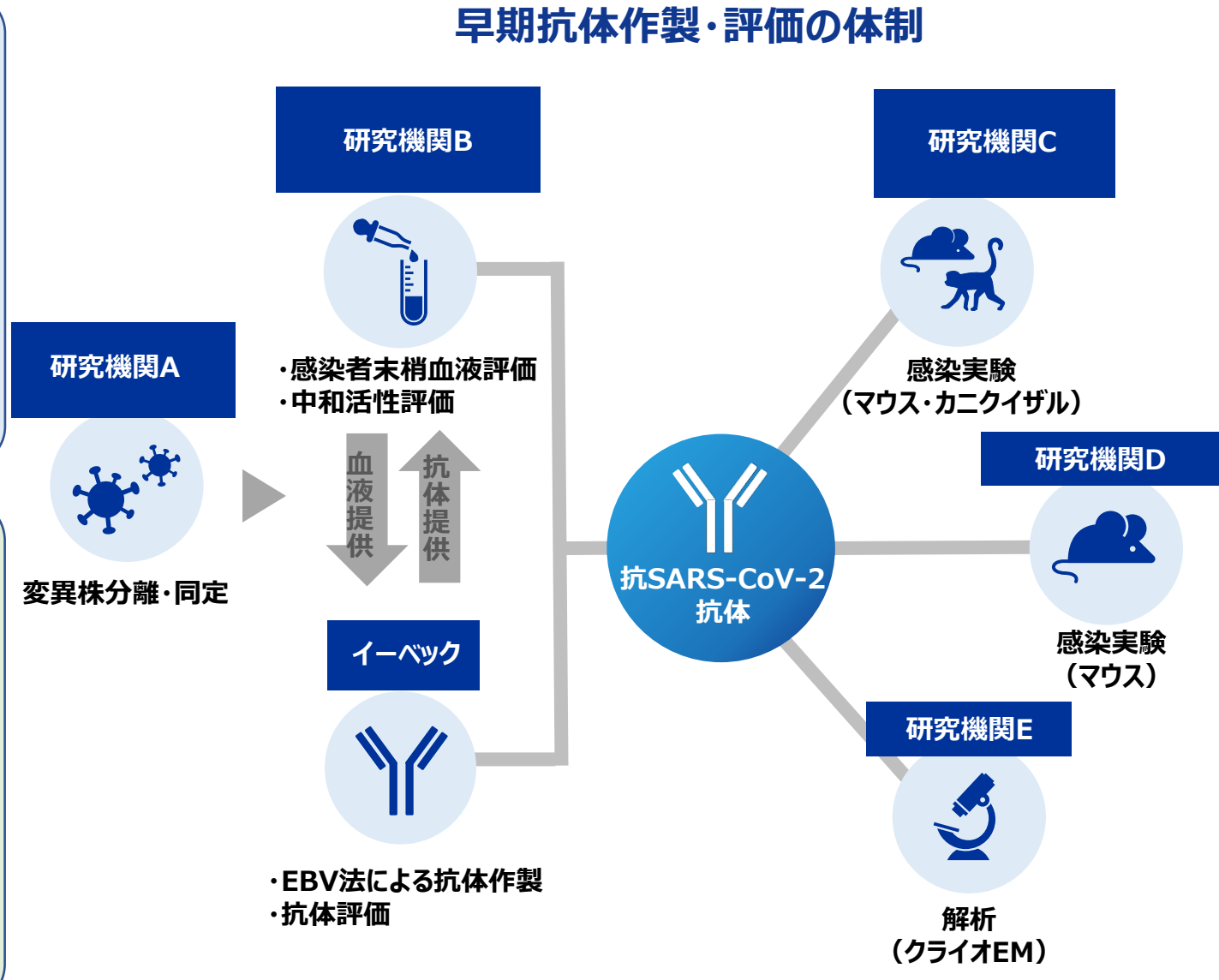
国立研究機関と共同で論文発表
 Ueno et al. Antiviral Res. 2022.

- BA.4/5にも高い抑制効果を示す
- 早期実用化を目指し
- カニクイザルでの治療・予防効果解析中
- AMED採択を受けセルバンク構築中

3. 期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

- 本事業の活用により、**変異株に対応可能な抗SARS-CoV-2抗体**を獲得した
- 得られた抗体は*in vivo*試験においても効果を示し、**製薬化に向け開発**を進めている
- 加えて、右図に示す国立の研究機関、病院との連携により、**早期抗体作製、および、評価の体制を構築**することができた

- 本事業の成果は他の感染症にも展開可能であるため、**今後の新興再興ウイルスによるパンデミック時**に、短期間で副作用が少なく、高い治癒能力を持つ高性能ヒト抗体医薬が作製可能であることを神戸医療産業都市から発信することが可能となる。
- その結果、様々な企業、アカデミアの参入により、**神戸医療産業都市における研究開発の活発化**、神戸医療産業都市の**発展**に寄与できる



4. 今後の展開

- SARS-CoV-2ウイルスの変異が持続的に発生する中、新規変異株に対応できるモノクローナル抗体医薬開発は必須である。我々は2022年2月17日に国内製薬企業とライセンスのオプション契約を締結し、本契約に向けて交渉している。また、AMED採択を受けセルバンクの構築（欧州大手企業と契約済）も進めている。今後は製薬企業との共同開発を行い、**早期の製薬化**を目指す。医薬基盤研霊長類医科学研究センターとの共同研究によるカニクイザルを使用した有効性評価データにより製薬企業との交渉、および、臨床試験が加速することが期待できる
- 今後の新興再興ウイルス感染症に備えて、副作用が少なく、安全性が高いヒト末梢血B細胞由来抗体の**早期抗体作製、および、評価の体制を強化**する。また、特定地域で罹患者が多いウイルス等の抗体を作製し、下図に示すように**抗体のバンク化**を目指す
- 副作用が少なく、高い治癒能力を持つ医薬用抗体を提供し、ワールドワイドでの**製薬シーズを神戸医療産業都市から生み出していく**

