

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Development of an Epitope Binning Platform for Parallel Antibody Classification with Mammalian Cell Surface Display
著者(和文)	LinNing
Author(English)	Ning Lin
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12901号, 授与年月日:2024年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:門之園 哲哉,大河内 美奈,越川 直彦,北口 哲也,石田 忠
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12901号, Conferred date:2024/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

## 論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	Ning Lin	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	門之園 哲哉	准教授	石田 忠	准教授
	審査員	大河内 美奈	教授		
		越川 直彦	教授		
北口 哲也		准教授			

### 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Development of an Epitope Binning Platform for Parallel Antibody Classification with Mammalian Cell Surface Display」と題し、以下の5章より構成され、英語で書かれている。

第1章「General introduction」では、がんをはじめとする様々な疾患に対して治療薬として利用されている抗体医薬の構造的特徴と作用機序を総括し、高い治療効果を持つ抗体を得るためには標的抗原上の結合領域(エピトープ)の解析が重要であることを紹介している。また、抗体医薬の候補である試験抗体(query antibody, qAb)のエピトープを解析するために、参照抗体(reference antibody, rAb)との競合的な抗原結合測定によりエピトープを評価する epitope binning 法が開発されているが、qAb は1つずつ作製する必要があり、評価効率が低いことが述べられている。そこで本研究では、哺乳類細胞ディスプレイを利用することにより、個々の qAb の作製が不要で、複数の qAb を同時に評価できる epitope binning 技術の確立を目的としたことを述べている。

第2章「Establishment of an antigen/antibody co-displaying system for epitope similarity evaluation」では、qAb をディスプレイするための遺伝子を抗原発現細胞に導入し、qAb と抗原を共発現した細胞と蛍光標識 rAb を反応させ、フローサイトメーターで解析することにより、qAb と rAb のエピトープ類似性を評価するシステムの構築について述べている。抗原として乳がんマーカー HER2、rAb として HER2 特異的抗体医薬 pertuzumab および trastuzumab、qAb として4種類の抗体医薬を用いた場合、異なるエピトープを標的とする qAb を確実に検出できたこと、さらに2つの rAb を同時に使用すると、複数の qAb-rAb 対のエピトープ類似性を同時に評価できたことを述べている。

第3章「Characterization of the epitope evaluation system to unveil the factors influencing sensitivity」では、第2章で構築したエピトープ評価システムの感度に影響する因子を調査している。その結果、rAb の反応濃度および抗原の細胞発現量は評価感度に影響し、これらを低くすることで感度が向上する一方で、qAb の結合親和性の違いはあまり影響がないことを述べている。

第4章「Epitope Binning-seq for simultaneous evaluation of multiple qAbs」では、複数の qAbs のエピトープ類似性を同時に評価できるプラットフォームである Epitope Binning-seq の開発について述べている。有効性を実証するために、抗原発現細胞に14種類の qAb をディスプレイした細胞ライブラリーを rAb と反応させ、セルソーターを用いて rAb が結合しない細胞群を回収し、ゲノムを抽出して次世代シーケンサーで解析した結果、各 qAb の占有率の変化から、rAb と類似のエピトープを持つ複数の qAb を一括で同定できたことを述べている。

第5章「Conclusions and future prospects」では、本研究で得られた結果を総括して考察するとともに、Epitope Binning-seq の抗体創薬における応用について、今後の展望を述べている。

これを要するに、本論文は哺乳類細胞ディスプレイの利用により、複数の抗体をエピトープ類似性により同時に分類できる技術を確認し、抗体医薬開発における有用性を示しており、工学上並びに工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として十分価値があるものと認められる。

注意:「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。