

## 平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

◆ 記入に当たっては、「平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書記入要領」を参照してください。

ローマ字		KUMAGAI IZUMI					
① 研究代表者氏名		熊谷 泉		② 所属研究機関・部局・職 東北大学・大学院工学研究科・教授			
③ 研究課題名	和文	バイオインターフェイス構築への蛋白質工学的展開					
	英文	Protein Engineering for Construction of Bio-interfaces					
④ 研究経費		平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	総合計
18年度以降は内約額 金額単位：千円		31,100	19,000	13,900	11,100	11,100	86,200
⑤ 研究組織（研究代表者及び研究分担者） *平成18年3月31日現在							
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門		役割分担（研究実施計画に対する分担事項）			
熊谷 泉	東北大学・大学院工学研究科・教授	蛋白質科学・生化学		研究全般と総括			
浅野 竜太郎	東北大学・大学院工学研究科・助手	応用生物工学		ヒト細胞表面抗原特異的抗体の選択・調製と人工的分子形態の構築			
梅津 光央	東北大学・多元物質科学研究所・助手	生物物理学・プロセス工学		工学材料特異的抗体の選択・調製と人工的分子形態の構築			
津本 浩平	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・助教授	生化学・蛋白質科学		選択された抗体の調製と各種分子認識能解析			
⑥ 当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>ヒト抗体遺伝子群は天然に存在する蛋白質の機能単位の膨大なライブラリーととらえることができる。本研究では、これまでの実績である、①抗体の分子認識能による安定な人工選択、②人工的分子形態の創製、③選択された抗体の高効率な調製系の構築、という三つの基盤に基づいて、抗体医薬開発、ナノ材料への応用の著しい加速を可能にする技術基盤の構築を目標としている。特に生体免疫系では特異的抗原性が発現し難い、細胞表面抗原、工学材料表面に焦点を絞り、特異的認識抗体分子の人工選択とその機能評価を進め、細胞表面および材料表面に存在しうる認識場に関する知見に基づき、抗体の人工組換えによる、蛋白質や細胞間と工学材料間のバイオインターフェイスの人工設計の基盤構築を目指す。また、人工組換えにより得られる抗体分子は遺伝子工学的な手法でのみ調製が可能である。研究代表者らは、最近、大腸菌で大量に発現する不溶性顆粒から、免疫グロブリンフォールドの高効率再生系を確立している。この再生プロセスをさらに整備して、選択された有用ヒト抗体断片を大量調製し、治療・臨床検査薬・再生医療や生体材料としての現実的利用を目指す。</p>							

⑦これまでの研究経過（研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。）

## 1. ヒト抗体分子の選択と調製

(1)細胞表面抗原：①膜貫通型受容体は精製抗原、即ち細胞膜から抽出してしまうと構造変化等に伴う抗原特異性の低下が懸念されるため、CHO細胞表面に発現させ、生細胞を用いた選択系を整備した。現在までに構築した標的抗原は、がん関連抗原であるTNF関連アポトーシス誘導リガンド受容体(TRAIL-R2(DR5))、上皮増殖因子受容体(EGFR)、および、抗体医薬の主な作用機序であるADCCに寄与するFc受容体(CD16)である。これらのCHO安定発現クローンを樹立し、正常なCHO細胞に対するネガティブセレクションと併せ、ヒト抗体の人工選択ならびにヒト型化抗体の親和性向上を目指した。また、セルソーターを用いた高効率選択系も導入し、網羅的なヒト抗体取得法の確立に向けて検討を進めた。②DR5形質導入したCHO細胞に対して高い結合が見られたクローンを得たため、現在、抗原特異性の検討を進めている。また本手法により、生細胞上の膜蛋白質等に対する結合抗体のセルソーターを用いた選択法が確立されたため、続くヒト型化抗EGFR抗体528の親和性向上に用いた。ヒト型化抗EGFR抗体528 VHの結晶構造(後述)に基づき、CDR中の抗原結合に関与すると予想される残基に無作為変異を導入し人工ライブラリーを構築し、上記の選択法を用いることで親和性が向上した複数のクローンの取得に成功した。今後、既にVLの選択も開始しており、後述する人工的分子形態への展開を進めている。

(2)工學材料：①蒸着金表面特異的抗体の選択に成功した(図1;「⑩研究遂行上の問題点等」に記す)。現在、金属や半導体化合物に特異的に結合するペプチドの報告がNature等でなされているが、その結合定数は $10^{-5-6}$  M程度でありインターフェース分子として十分な結合性を有していない。しかし、本研究で選択した金表面特異的抗体の結合定数は $10^{-10}$  M程度と格段に強い結合性を示し、高い材料特異性も確認できた。選択した抗体は、金ナノ粒子とも強固に相互作用することを見いだした。さらに、germ lineでは出現頻度の低い残基への変異導入や熱安定なフレームワークへのCDR移植によって、材料インターフェース分子としての活性と特異性を保持しつつ抗体の安定性を向上させることに成功している。②より簡便なマテリアル特異的抗体の取得方法の試みとして、マテリアル認識ペプチドをCDR移植することによる機能発現を行った。具体的には、まず、多機能セラミックスである酸化亜鉛に結合するペプチドをファージ提示法より独自に選択した。そして、そのペプチドを抗体中のCDRに移植し、酸化亜鉛特異性を評価したところ、機能性の発現が確認できた。現在、ペプチド移植箇所、前後のアミノ酸残基の最適化等を進めており、方法論の確立を進めている。

(3)得られた抗体の分子認識能の解析:①人工選択により調製した生分解性プラスチック(PHB)特異的抗体可変領域について、その結晶構造に基づき抗原との界面に存在すると予想される部位にAla置換を導入、Hot-Spotの存在を示し、またPHB吸着蛋白質との認識能の類似性を指摘した。②ヒト型化抗EGFR抗体528可変領域に関しても結晶構造を明らかにし、現在ヒト型化前の分子とともに解析を進めている。また、(1)・②で取得した親和性向上528抗体とEGFRとの相互作用を熱力学的に精密解析した。

## 2. 人工的分子形態の構築と利用

①既に構築したヒト型化抗CD3抗体(OKT3)とヒト型化抗EGFR抗体(528)を組み合わせたdiabody(Ex3)の更なる高機能化を目指して、特にFcとの融合による複数の非天然型人工抗体を構築し、いずれも従来のdiabodyを凌駕する効果を示すなど、今後の人工的分子形態の創製に重要な知見を与えた(図2;「⑩研究遂行上の問題点等」に記す)。②抗CD16抗体(3G8)可変領域と抗CD3抗体(OKT3)との融合によるdiabodyを作製、その機能評価を行った。結果、CD16陽性のエフェクター細胞との共存下のみ細胞傷害性の増強が見られるなど抗原特異的な効果を得ることが出来た。③1-(2)-①で取得した金結合抗体をdiabody化した。具体的には、ホモdiabody化することで、金ナノ粒子のアセンブリが可能であり、ヘテロdiabody化することで生体分子を金ナノ粒子や金表面に適切に提示することに成功している。

⑧特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

当初の研究計画には含まれていないが、関連して進展した事項として以下の2点をあげたい

#### (1) 工学材料：CDR 移植法による抗体への工学材料表面結合機能付加

前頁 1-(2)で記述したように、近年、無機材料間のインターフェースとして生体分子を用いる研究が行われており、ファージ提示法等を用いて、特定の無機材料表面のみに結合するペプチドの報告がNature等でなされている。報告されているペプチドの結合活性は $10^{-5-6}$  M程度と低いが、蛋白質の場合と比較しライブラリー規模が大きく、また、ファージ表面への提示率も高いため、選択がされやすい。そこで我々は、抗体のヒト型化技術に用いられるCDR移植法を用いて、マテリアル認識ペプチドを抗体に導入し機能発現させる、新規なマテリアル特異的抗体の設計手法を手がけた。

具体的には、様々な金属酸化物に結合するペプチドをファージ提示法より独自に選択した。その中で特に、多機能セラミックスである酸化亜鉛を用いて選択されたペプチドの結合活性は $10^{-7}$ 程度とペプチドとしては非常に強く、明瞭な材料選択性も示した(Umetsu et al. *Advanced Materials*, **17**, 2571-2575 (2005))。また、選択されたペプチドのC末端にシステインを導入すると、これまで報告されていない室温という低温で酸化亜鉛を合成する機能(ミネラルイゼーション機能)も発現することがわかった。

上記よりマテリアル認識ペプチドの取得に成功したので、二つのドメイン(重鎖 VH, 軽鎖 VL)から成る抗体可変領域断片 Fv 中にある6つの CDR 領域に、選択された酸化亜鉛認識ペプチドの移植を行った。その結果、酸化亜鉛認識ペプチドを移植した場合、酸化亜鉛への結合と材料選択性の両機能が発現され、マテリアル認識ペプチドを用いた抗体へのマテリアル表面結合抗体の作製が可能であることが確認された。現在、ペプチド移植箇所、前後のアミノ酸残基の最適化等を進めており、方法論の確立を進めている。また、酸化亜鉛認識ペプチドは酸化亜鉛合成機能も発現し得るので抗体へのミネラルイゼーション機能付加も試みている。

#### (2) トランスレーショナルリサーチ (TR) への展開

前頁の2-①で記述したように、diabody(Ex3)は、がん関連抗原 EGFR を標的とした最小の組換え型二重特異性抗体である(Hayashi et al. *Cancer Immunol. Immunother.* **53**, 497-509 (2004))。ヒト型化、及び変異導入によるその最適化の終了(浅野・熊谷投稿中)、担がんマウス治療実験での劇的な効果、そして何より世界に類を見ない非天然型抗体医薬としての可能性が評価され、平成16年の10月に文部科学省・がんトランスレーショナル・リサーチ (TR) 事業に採択された。本研究課題の最終目標の一つである抗体の人工的分子形態の構築と医用への展開が、現実的に進展したことは大きな成果であると言える。TR事業を進めるにあたっては、治験薬の知財、即ち特許の取得が必要不可欠であるが、Ex3のヒト型化の成功、及びその強力な治療効果が進歩性として認められ、近々特許権が成立する見込みである。このTR事業と本研究課題とは目標が明確に異なる。前者ではEx3に特化してその治験薬製造と安全性試験を行うことが業務とされている。一方、TR事業の進行に伴い、様々な問題点が浮上してきた。その一つが主にGMP製造に起因するコストの問題であり、事実、TR事業の受託金のほとんどは委託製造に使用せざるを得ない状況である。次世代抗体医薬を視野に入れると、より少量で効果を示すような高機能抗体の開発は大きなインパクトがあると強く認識するようになった。そこでFcとの融合を中心とする複数の非天然型人工抗体を構築、各種機能評価を行った。具体的には、極力副産物が出来にくい形態にすること、価数の増加によるavidity効果を得ること、そしてADCC効果の誘導とプロテインAによる簡易精製を可能とするために、ヒトFc領域との融合を基盤として3種の非天然型二重特異性抗体を構築した。いずれもEx3を大幅に凌駕する抗腫瘍効果を有することが明らかになり、今後の人工的分子形態の創製に極めて重要な知見を得たと言える。以上の結果は、平成18年3月に特許出願(発明の名称:高機能性二重特異性抗体、出願番号:特願2006-79858)を行っており、現在、これらを踏まえて、更に利用価値の高い人工的分子形態の構築を進めている。

⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

(1)学会誌等

1. Y. Nagumo, H. Oguri, K. Tsumoto, Y. Shindo, M. Hiram, T. Tsumuraya, I. Fujii, Y. Tomioka, M. Mizugaki and I. Kumagai: Phage-display selection of antibodies to the left end of CTX3C using synthetic fragments. *J. Immunol. Methods* **289**, 137-146 (2004)
2. Y. Tanaka, K. Tsumoto, Y. Yasutake, M. Umetsu, M. Yao, H. Fukada, I. Tanaka and I. Kumagai: How oligomerization contributes to the thermostability of an archaeon protein. Protein L-isoadenyl-O-methyltransferase from *Sulfolobus tokodaii*. *J. Biol. Chem.* **279**, 32957-32967 (2004)
- ③ H. Hayashi, R. Asano, K. Tsumoto, Y. Katayose, M. Suzuki, M. Unno, H. Kodama, S. Takemura, H. Yoshida, K. Makabe, K. Imai, S. Matsuno, I. Kumagai and T. Kudo: A highly effective and stable bispecific diabody for cancer immunotherapy: cure of xenografted tumors by bispecific diabody and T-LAK cells. *Cancer Immunol. Immunother.* **53**, 497-509 (2004)
4. M. Umetsu, K. Ashish, K. Tsumoto and I. Kumagai: Characterization of insoluble aggregates formed during refolding of a single-chain antibody. *Chem. Lett.* **30**, 1600-1601 (2004)
5. K. Tsumoto, M. Umetsu, I. Kumagai, D. Ejima, JS. Philo and T. Arakawa: Role of arginine in protein refolding, solubilization, and purification. *Biotechnol. Prog.* **20**, 1301-1308 (2004)
6. Y. Tanaka, K. Tsumoto, M. Umetsu, T. Nakanishi, Y. Yasutake, N. Sakai, M. Yao, I. Tanaka, T. Arakawa and I. Kumagai: Structural evidence for guanidine-protein side chain interactions: crystal structure of CutA from *Pyrococcus horikoshii* in 3 M guanidine hydrochloride. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **323**, 185-191 (2004)
7. M. Kawahara, S. Ishii, K. Tsumoto, I. Kumagai, H. Ueda and Y. Nagamune: Reversal of antigen-dependent signaling by two mutations in antibody/receptor chimera: implication of inverse agonism in cytokine receptor superfamily. *Biochem. Pharmacol.* **68**, 539-548 (2004)
8. A. Okazaki, E. Shoji-Hosaka, K. Nakamura, M. Wakitani, K. Uchida, S. Kakita, K. Tsumoto, I. Kumagai and K. Shitara: Fucose depletion from human IgG1 oligosaccharide enhances binding enthalpy and association rate between IgG1 and FcγRIIIa. *J. Mol. Biol.* **336**, 1239-1249 (2004)
9. M. Umetsu, K. Tsumoto, K. Ashish, S. Nitta, Y. Tanaka, T. Adschiri and I. Kumagai: Structural characteristics and refolding of in vivo aggregated hyperthermophilic archaeon proteins. *FEBS Lett.* **557**, 49-56 (2004)
10. M. Kawahara, H. Ueda, K. Tsumoto, I. Kumagai and T. Nagamune: AMEGA: antigen-mediated genetically modified cell amplification. *J. Immunol. Methods* **284**, 187-194 (2004)
11. Y. Tanaka, K. Tsumoto, T. Nakanishi, Y. Yasutake, N. Sakai, M. Yao, I. Tanaka and I. Kumagai: Structural implications for heavy metal-induced reversible assembly and aggregation of a protein: the case of *Pyrococcus horikoshii* CutA. *FEBS Lett.* **556**, 167-174 (2004)
12. K. Iida, T. Nagaoka, K. Tsumoto, K. Ikeda, I. Kumagai, T. Kobayashi and H. Wada H: Relationship between fluorescence intensity of GFP and the expression level of prestin in a prestin-expressing Chinese hamster ovary cell line. *JSME INT. J. C-MECH. SY.* **47**, 970-976 (2004)
13. M. Kawahara, K. Tsumoto, I. Kumagai, H. Ueda and T. Nagamune: Antigen-Mediated Genetically Modified Cell Amplification (AMEGA) with Single Vector Transduction. *J. Chem. Eng. Jpn.* **37**, 1259-1264 (2004)
14. K. Iida, K. Tsumoto, K. Ikeda, I. Kumagai, T. Kobayashi and H. Wada: Construction of an expression system for the motor protein prestin in Chinese hamster ovary cells. *Hear Res.* **205**, 262-270 (2005)
15. K. Nakano, R. Asano, K. Tsumoto, H. Kwon, WF. Goins, I. Kumagai, JB. Cohen and JC. Glorioso: Herpes simplex virus targeting to the EGF receptor by a gD-specific soluble bridging molecule. *Mol. Ther.* **11**, 617-626 (2005)
16. M. Umetsu, K. Tsumoto, S. Nitta, T. Adschiri, D. Ejima, T. Arakawa and I. Kumagai: Nondenaturing solubilization of β2 microglobulin from inclusion bodies by L-arginine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **328**, 189-197 (2005)
17. K. Makabe, R. Asano, T. Ito, K. Tsumoto, T. Kudo and I. Kumagai: Tumor-directed lymphocyte-activating cytokines: refolding-based preparation of recombinant human interleukin-12 and an antibody variable domain-fused protein by additive-introduced stepwise dialysis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **328**, 98-105 (2005)

⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

- ⑮ M. Umetsu, M. Mizuta, K. Tsumoto, S. Ohara, S. Takami, H. Watanabe, **I. Kumagai** and T. Adschiri: Bioassisted Room-Temperature Immobilization and Mineralization of Zinc Oxide- The Structural Ordering of ZnO Nanoparticles into a Flower-Type Morphology *Adv. Mater.* **17**, 2571-2575 (2005)
19. S. Kumano, K. Iida, M. Murakoshi, N. Naito, K. Tsumoto, K. Ikeda, **I. Kumagai**, T. Kobayashi and H. Wada H: Effects of Mutation in the Conserved GTSRH Sequence of the Motor Protein Prestin on Its Characteristics. *JSME INT. J. C-MECH. SY.* **48**, 403-410 (2005)
20. Y. Tanaka, K. Tsumoto, E. Tanabe, Y. Yasutake, N. Sakai, M. Yao, I. Tanaka and **I. Kumagai**: Crystal structure of the hypothetical protein ST2072 from *Sulfolobus tokodaii*. *Proteins* **61**, 1127-1131 (2005)
21. K. Tsumoto, D. Ejima, K. Yoshiko and T. Arakawa: Review: Why is Arginine Effective in Suppressing Aggregation? *Pep. Protein Lett. (Mini Rev. Med. Chem.)* **12**, 613-619 (2005)
22. M. Ishibashi, K. Tsumoto, M. Tokunaga, D. Ejima, Y. Kita and T. Arakawa: Mini Review: Is arginine a protein-denaturant? *Protein Expres. Purif.* **42**, 1-6 (2005)
23. D. Ejima, R. Yumioka, T. Arakawa and K. Tsumoto: Arginine reduces non-specific protein binding in gel filtration. *J. Chromatogr. A* **1094**, 49-55 (2005)
24. D. Ejima, R. Yumioka, K. Tsumoto and T. Arakawa: Effective elution of antibodies by arginine and arginine derivatives in affinity column chromatography. *Anal. Biochem.* **345**, 250-257 (2005)
- ⑯ M. Shiroishi, K. Kuroki, K. Tsumoto, A. Yokota, T. Sasaki, K. Amano, T. Shimojima, Y. Shirakihara, L. Rasubala, PA. van der Merwe, **I. Kumagai**, D. Kohda and K. Maenaka: Entropically driven MHC class I recognition by human inhibitory receptor leukocyte ig-like receptor B1 (LILRB1/ILT2/CD85j). *J. Mol. Biol.* **355**, 237-248 (2006)
26. M. Shiroishi, K. Kuroki, T. Ose, L. Rasubala, I. Shiratori, H. Arase, K. Tsumoto, **I. Kumagai**, D. Kohda and K. Maenaka: Efficient leukocyte IG-like receptor signaling and crystal structure of disulfide-linked HLA-G dimer. *J. Biol. Chem.* in press (2006)
27. T. Mousavand, S. Takami, M. Umetsu, S. Ohara and T. Adschiri: Supercritical Hydrothermal Synthesis of Organic-Inorganic Hybrid Nanoparticles. *J. Mater. Sci.* in press (2006).

(2)国際会議

The 1st Pacific-Rim International Conference on Protein Science (April 2004, Yokohama)

In vivo anti-tumor activity and humanization of an anti-EGFR x anti-CD3 bispecific diabody. R. Asano, Y. Sone, K. Tsumoto, H. Hayashi, K. Makabe, Y. Katayose, M. Unno, T. Kudo, **I. Kumagai**

Humanization of anti-human EGF receptor antibody variable region: Functional and structural characterization. K. Makabe, R. Asano, Y. Sone, K. Tsumoto, H. Kondo, **I. Kumagai**

Dissection of the Interactions between Anti-Ciguatoxin Antibodies and the antigen: SPR analyses and crystallization of the complex. A. Yokota, Y. Nagumo, H. Oguri, S. Sasaki, K. Tsumoto, T. Tsumuraya, I. Fujii, H. Kondo, M. Hirama, **I. Kumagai**

Selection and characterization of anti-biodegradable poly-hydroxybutylate antibody. H. Watanabe, K. Tsumoto, S. Taguchi, K. Yamashita, T. Iwata, Y. Doi, H. Kondo, Y. Nishimiya, **I. Kumagai**

The 2nd International COE Symposium for "Giant Molecules and Complex Systems" (November 2004, Sendai)

Structural Basis for the Antigen Recognition Mechanism of Anti-Hen Egg White Lysozyme Antibody HyHEL-10: Comparison of Free Fv with its Antigen Complex. T. Nakanishi, K. Tsumoto, **I. Kumagai**

Structural and Kinetic Analyses for the Interactions between an Anti-Ciguatoxin Antibody and the Antigen. A. Yokota, Y. Nagumo, K. Tsumoto, H. Oguri, S. Sasaki, T. Tsumuraya, I. Fujii, H. Kondo, M. Hirama, **I. Kumagai**

Selection and characterization of anti-biodegradable poly-hydroxybutylate antibody. H. Watanabe, K. Tsumoto, S. Taguchi, K. Yamashita, T. Iwata, Y. Doi, H. Kondo, Y. Nishimiya, **I. Kumagai**

The Interaction Analysis between Human Interleukin 21 and Its Soluble Receptor. K. Makabe, K. Tsumoto, R. Asano, **I. Kumagai**

The 28th Annual MidWinter Research Meeting of the Association for Research in Otolaryngology (February 2005, New Orleans)

Optimization of culture conditions for established stable prestin-expressing CHO cell lines. K. Iida, K. Tsumoto, K. Ikeda, **I. Kumagai**, T. Kobayashi, H. Wada.

他 8 件

⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

## (3)学会等(シンポジウム等)

第1回東北大学バイオサイエンスシンポジウム(平成16年5月、仙台)

タンパク質の分子認識能の人工選択と利用-プロテオミクス研究への展開-(シンポジウム)・熊谷 泉

第3回国際バイオEXPO(平成16年5月、東京)

新規なダイアボディー型二重特異性抗体(大学等による研究成果発表フォーラム)・熊谷 泉

第63回日本癌学会総会(平成16年9月、福岡)

養子免疫療法への展開を目指す組換え型二重特異性抗体(シンポジウム:新時代の癌抗体療法)・浅野竜太郎, 津本浩平, 林 洋毅, 片寄 友, 海野倫明, 工藤俊雄, 熊谷 泉

第77回日本生化学会大会(平成16年10月、横浜)

Solubilization and refolding proteins(タンパク質の可溶化・リフォールディング)(バイオインダストリーセミナー)・津本浩平, 熊谷 泉

第27回日本分子生物学会年会(平成16年12月、神戸)

ヒト免疫細胞受容体ILT/LIR/CD85 ファミリーのリガンド認識の分子的基盤(ワークショップ:免疫系細胞表面受容体の分子認識)・白石充典, 黒木喜美子, 小島恵理子, 津本浩平, 熊谷 泉, 神田大輔, 前中勝実

ドメインの組み合わせ・積み木細工による多機能抗体の創出:癌免疫療法への展開(ワークショップ:合理的な作用機序をもった人工タンパク質製剤の開発)・津本浩平, 浅野竜太郎, 熊谷 泉

ファージディスプレイ技術に基づくタンパク質工学の新展開(ワークショップ:応用分子生物学が拓く新しい地平—異分野との融合を基盤にした分子ツールの展開—)・熊谷 泉

2005年度大会日本農芸化学会年会(平成17年3月、札幌)

抗体工学による癌免疫療法(シンポジウム「生物間の攻防戦略—分子メカニズムから応用展開まで—」)・熊谷 泉

第4回トランスレーショナルリサーチワークショップ(平成17年5月、東京)

多機能抗体の開発と利用(シンポジウム、パネルディスカッション)・熊谷 泉

第4回産学官連携推進会議(平成17年6月、京都)

東北大学大学院工学研究科バイオ工学専攻(展示ブース)・熊谷 泉

Bio Japan 2005(平成17年9月、横浜)

セッション:【第二世代バイオ技術】抗体医薬(座長)・二重特異性抗体の開発と応用(講演)・熊谷 泉

2006年度大会日本農芸化学会年会(平成18年3月、京都)

フォールドの組換えによるプロテインデザイン—次世代抗体医薬への展開—(シンポジウム「プロテインデザイナー:タンパク質の多様性獲得の知恵とその創出」)・熊谷 泉

他5件

## (4)学会等(ポスター)

第77回日本生化学会大会(平成16年10月、横浜)

A diabody for cancer immunotherapy and its functional enhancement by fusion of human Fc region・浅野竜太郎, 津本浩平, 林 洋毅, 真壁幸樹, 曾根由希子, 片寄 友, 海野倫明, 工藤俊雄, 熊谷 泉

第5回日本蛋白質科学会年会(平成17年6月、福岡)

CDR-grafting法により作製したZnO結合抗体の評価・服部峰充, 中西 猛, 梅津光央, 水田真道, 津本浩平, 阿尻雅文, 熊谷 泉

第78回日本生化学会大会(平成17年10月、神戸)

Interaction mechanism between human anti-plastic antibody and poly-hydroxybutyrate・渡邊秀樹, 津本浩平, 田口 精, 山下 宏, 岩田忠久, 土肥義治, 西宮佳志, 近藤英昌, 熊谷 泉

第28回分子生物学会(平成17年12月、福岡)

ヒト型化二重特異性抗体の調製系の検討・浅野竜太郎, 曾根由希子, 熊谷 泉

動物細胞発現系を用いた新規二重特異性抗体の構築と機能評価・川口博子, 浅野竜太郎, 熊谷 泉

ファージ提示法を用いた癌細胞表面タンパク質特異的抗体の機能改変・丸 喬光, 真壁幸樹, 中西 猛, 浅野竜太郎, 津本浩平, 熊谷 泉

試験管内選択により得た金属表面結合抗体の機能解析・渡邊秀樹, 津本浩平, 塩塚秀則, 今村剛士, 熊谷 泉

他96件