

氏名	宮本 愛		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	統合科学		
学位授与番号	博甲第	6862	号
学位授与の日付	2023年 3月 24日		
学位授与の要件	ヘルスシステム統合科学研究科          ヘルスシステム統合科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	Practice research of comprehensive and quantitative autoantibody assay systems (自己抗体バイオマーカーの網羅的定量評価システムの実用化研究)		
論文審査委員	教授 井出 徹	教授 徳光 浩	教授 二見 淳一郎
<b>学位論文内容の要旨</b>			
<p>がん治療においてがん免疫治療は著効例を示す一方で奏効の個人差が大きいため、個別化医療の実現が必要であり、個々人の腫瘍と免疫の相関関係をプロファイリング・モニタリングする技術の開発が求められている。本研究では 100 種類以上の自己抗体を微量の末梢血で定量評価できるパネルの製造から測定精度管理まで保証できるシステムを構築し、臨床検体中の自己抗体をバイオマーカーとして用いた診断薬の開発ができる体制を整備した。不安定で凝集性が高い物性の自己抗原群は Cys 残基に化学修飾法で正電荷を導入する S-カチオン化法により全長・水溶性抗原を取得し、Luminex 磁気ビーズを採用した multiplex 測定系である MUSCAT-assay (Multiple S-cationized antigen beads array assay) システムで実用化研究を進めた。</p> <p>1 章では、MUSCAT-assay の各測定データの信頼性を保証するシステムを構築した。測定系のバリデーションには自家製陽性コントロール抗体が必要であり、ウサギ由来の高純度な陽性コントロール抗体を調製する方法を確立した。本手法で取得した抗体は、抗原固定化ビーズでの抗体測定のダイナミックレンジと定量性、特異性が保証できた。また、この抗体はヒト肺がん由来細胞株の内在性抗原も高感度に検出できる性能であった。さらに、がん免疫治療が著効した患者の血清サンプルを用いた評価により、臨床効果と極めてよく相関する自己抗体価の変動が観察され、がん免疫治療のモニタリングに自己抗体バイオマーカーの変動測定が活用できることを実証した。</p> <p>2 章では、119 抗原の MUSCAT-assay プロトタイプを 59 種類の陽性コントロール抗体を用いて、抗原固定化ビーズおよび測定系のバリデーションを実施した。評価した全抗原でダイナミックレンジと直線性が確認されたほか、アッセイ内の変動係数 (CV%) が 20%以下、アッセイ間の CV%が 30%以下と高い品質が確認され、一般に臨床診断薬に求められている精度を達成した。次に健常人 120 名の血清を用いて自己抗体の出現パターンをプロファイリングし、非小細胞肺がん (NSCLC) 患者 162 名の血清中の自己抗体測定結果と比較した。予想通り、NSCLC 患者の体内では様々ながん抗原・自己抗原と反応する自己抗体群が健常人よりも高値であり、自己抗体バイオマーカーの重要性が確認できた。今後、健常人の自己抗体測定結果をリファレンスデータとして用いることで、臨床効果の予測精度を向上させることができる可能性がある。以上の結果から、臨床検体中の自己抗体を MUSCAT-assay システムで評価する測定精度の保証範囲が確定したほか、健常人の自己抗体プロファイルが臨床効果予測の新たなパラメータとなる可能性が示唆された。</p>			

## 論文審査結果の要旨

本論文では、がん免疫領域・自己免疫疾患領域で重要な個別化医療を実現するツールとして有望な、100種類以上の自己抗体バイオマーカーの網羅的定量評価システムの開発について纏められている。具体的には、微量の末梢血で定量評価できる診断薬の製造方法と測定の精度管理が保証できる緻密なシステム構築とその性能評価について報告している。また、実際にヒト臨床検体を用いてがん免疫治療の臨床経過を極めてよく反映する自己抗体バイオマーカーのモニタリング解析結果を含み、治療開始前の予後予測も可能にする免疫プロファイリング解析が可能であることを示している。この論文は、医療現場ニーズの整理から、これを解決するためのツールの社会実装に向けた生物工学的な研究手法の実施例が詳細に記述されており、アカデミアでの実用化研究の進め方の指針となる価値がある。

第1章では、自己抗体バイオマーカー測定系のバリデーションに必須な自家製陽性コントロールの調製方法について述べられており、開発した測定系の特異性の確認と、がん免疫治療におけるモニタリング解析の成功例について報告されており、タンパク質工学を駆使した独自性が認められる。

第2章では、59種類の自家製陽性コントロール抗体を用いた、多項目測定系における測定精度のバリデーションに成功し、開発中のプロトタイプを用いれば100種類を超える自己抗体バイオマーカーを高精度に測定できることを実証した。また、120人分のヒト健常人を含む、微量の血清・血漿検体を用いて、実サンプルでの測定精度がCV<20%の精度で測定できることを実証し、個々人の免疫状態を可視化する免疫プロファイリングが可能であることを示した。

以上のように、本論文の成果は自己抗体バイオマーカー測定の実用化研究が、科学的根拠に基づいた高いレベルで進められてきたことを示すものであり、審査委員全員が本論文を岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科の博士（統合科学）の学位に値すると評価した。