

シンポジウム5

モノクローナル抗体作製支援について

豊田智津(日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)

輸血において赤血球の血液型判定は非常に重要である。タイ、台湾においては、血液型判定用抗体試薬の多くを欧米からの輸入に頼っている。これらの試薬は安定的に入手することが困難であり、市販されていない物も多くさまざまな問題が生じていた。この解決策としてモノクローナル抗体を作製し自国で賄うことが求められた。モノクローナル抗体産生細胞株が樹立できれば同じ品質の試薬を大量に入手することができ、試薬の安定供給が可能となり製造コスト削減にもなる。また半永久的に製造することができるため、多数検体について血液型の判定が正確にでき輸血の安全性を確保できる。現在、血液型判定を行うためのポリクローナル抗体の在庫が少なくなり、モノクローナル抗体に移行してきている。抗体の種類によって価格は異なるが、1検体あたり数十円から数千円の費用がかかり、販売されていないものも多い。関東甲信越ブロック血液センターでは、不規則抗体を同定するためのパネル血球を、11種類の自家製モノクローナル抗体を用いたスクリーニングにより選択している。このパネル血球を作製するには、約2,500本のO型の血液型を検査しなくてはならない。市販試薬を使用した場合、検査に必要な合計金額は約1,300万円になる。一方、抗体産生細胞株を樹立し、樹立細胞からモノクローナル抗体を培養して検査に使用した場合、1検体あたりの検査に必要な費用はおおよそ2.5円である。品質の優れた抗体産性株を作製できれば、安い費用で試薬を供給し続けることが可能になる。作製したモノクローナル抗体は、全国の血液センターにも供給され、血液型判定用試薬として使用されている。自動血液型検査機器による抗原陰性血スクリーニングにも使用され、病院から依頼される血液型指定血液に対しても迅速な対応が可能になっている。

タイでは1990年代にヒト・マウスモノクローナル抗体の作製技術の導入を計画し、1990年にベル

ギーへ研修生を派遣している。1992年に日本とスコットランドへ研修生を派遣していたが、2012年まで高品質のモノクローナル抗体の作製には至っておらず懸念を抱えたまま10年以上の月日が経過していた。その間に海外で研修を受けた職員は既に退職し、後任の職員は十分な研修を受けていないため、新しい抗体の作製に取り掛かれていなかった。技術的な問題も多く作製技術の定着ができなかったため再度日本での研修を希望された。この研修は、タイ赤十字の職員が血液型関連検査に使用する、ヒトおよびマウスモノクローナル抗体を産生する細胞を作製する技術を習得し、タイ赤十字社が自らの手で血液型関連検査用試薬を作製できるようになることを目標に実施された。研修を始めるにあたって、まずタイ赤十字の事前視察を行い、モノクローナル抗体を作製できる設備・環境が整っていることを確認しスタートさせた。初年度はMs. KanjanaとMs. Kallaya、2年目はMr. SompongとMs. Siriporn、3年目はMr. UdomとMr. Switが3カ月間ずつの研修を受けた。研修終了後の2016年にタイでの進捗状況を視察したところ、日本の研修で学んだとおりにすべての工程を実施できていた。また研修前の視察時に比べ、資材が新規で追加導入され培養環境の大幅な改善が図られていた。新規にマウス由来、ヒト由来モノクローナル抗体の樹立に成功していた。2017年には、広州のISBTにて新たに作製した細胞株の報告を行っている。いくつかの細胞株についてはタイ国内においても論文発表され、学会発表においてはベスト賞を受賞していた。新たな細胞株取得に向けて数多くのチャレンジをしており、技術面についてはとくに問題は見当たらなかった。ヒト抗体作製は非常に困難であり偶然性によるところも大きいですが、複数の新たな細胞株の樹立に成功しておりタイ国内の血液センターや医療機関に供給を始めていた。樹立したいいずれのモノクローナル抗体も、特異性、抗体の強さともに申し分なく、

すぐれた品質であることを確認できた。今後クローン樹立中にさまざまな問題が生じる可能性がある。これらは経験によって克服できる場合が多いものの相当の年月を必要とするため、タイ血液センターとの情報交換を継続して行っていくことが肝要と思われる。また将来を見据えると、このまま順調にモノクローナル抗体の作製がタイ血液センターで継続された場合、我が国では入手困難なモノクローナル抗体の樹立に成功する可能性が期待できる。これは我が国の輸血の安全性確保にとって重要である。またタイ血液センターはラオス、カンボジア、ミャンマー、インドネシアとの関係も深く、これらの国々に対してさまざまな面で支援している。これからもタイ血液センターとの情報共有および協力関係をさらに深めることで、間接的ではあるがタイ周辺国にも貢献できると思われる。日本で研修を受けた6名はいずれもモノクローナル抗体の作製を継続していて、経験を積み新たな人材を育成することで、技術が定着し継承されていくことと思う。帰国当初の細胞融合が成功しないなどの問題については解決したが、抗体産生細胞を作製する際の限界希釈法や、抗体同定に関する諸問題に直面しており日本からの指導・支援を引き続き望まれていた。最後にUbonwan所長、Soisaang前所長、Udom部門責任者ともに、新規モノクローナル抗体の作製に成功したこともあって大変喜んでおり、今回の支援の成果を大いに評価し感謝されていた。

台湾では輸血に重要なMiltenberger関連抗体は市販されておらず、安定的に入手できるMi^a抗体試薬が求められていた。2016年度のデータによる

と、検出された不規則抗体のうちで抗Mi^aが36.61%の頻度を占めている。台湾において抗Mi^a保有患者への輸血にMi^a陰性血を選択することは、輸血副作用を減少させることにつながる事が報告されている(Transfusion Medicine, 2016, 26, 349-354)。平成28年7月27日から12月20日まで、台湾血液基金会よりMs. Yangが派遣され、5カ月間ヒトおよびマウス由来モノクローナル抗体作製のための技術研修を行った。研修材料として、抗Mi^a保有の献血者血液を台湾から6名分空輸により提供してもらい、研修期間中に抗Mi^a、抗体産生細胞株を4クローン得ることができ、目的である抗Mi^a抗体産生細胞株以外にも、Miltenberger関連抗体株、18クローンを作製した。研修終了後の2018年3月に台湾血液基金会を視察した。Ms. Yangは研修中に作製したクローンを使用してMi^a陰性血供給のためMi^a抗原スクリーニングの準備を進めていた。新規の抗体産生株はまだ作製されていないようだが、台湾での努力により技術が定着継承され、新たな人材が育成されれば、台湾でもいずれ新たな細胞が作製できると思われる。設備面においても必要な器具機材が新規で購入されており、培養環境の大幅な改善が図られていた。このことから、台湾血液センターでのモノクローナル抗体作製への期待が伺えた。

タイ・台湾のいずれも、自国における抗体試薬の製造に熱意を持っており、経験を積むことで新たな抗体産生株の作製が期待できる。これにより、輸入に頼らず血液型判定用抗体が自国で安定的に作られ、安全な輸血が確立されていくことを願っている。