

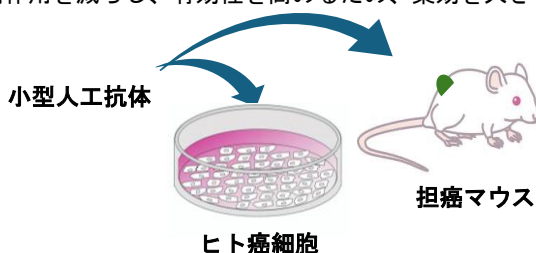
薬効を向上させる人工抗体を創製

多くの抗体医薬品が開発・製造される中で、有効性、副作用、製造上の問題、価格などの課題が浮き彫りになってきた。抗体医薬品の製造簡略化および安定性向上を目指し、様々な小型人工抗体が開発されてきた。例えば、抗原認識部位である抗体重鎖の可変領域VHドメインと抗体軽鎖の可変領域VLドメイン、重鎖の定常領域のCH1ドメインと軽鎖の定常領域CLドメインの4つのドメインから構成される断片化抗体Fabや、VHとVLを繋げた単鎖scFvなどが広く知られる。しかし、大腸菌内発現可能なタンパク質で、VHとVLの配置が安定化され、しかも有用性が高い人工抗体分子の創製は極めて難しい。

研究内容

AIを利用して高機能で小型の人工抗体を創製

開発する小型人工抗体は、バクテリアでの生産が可能のため製造コストの大幅な軽減をもたらし、抗体工学上も大きな貢献が期待される。さらに、副作用を減らし、有効性を高めるため、薬効を大きく向上させる。

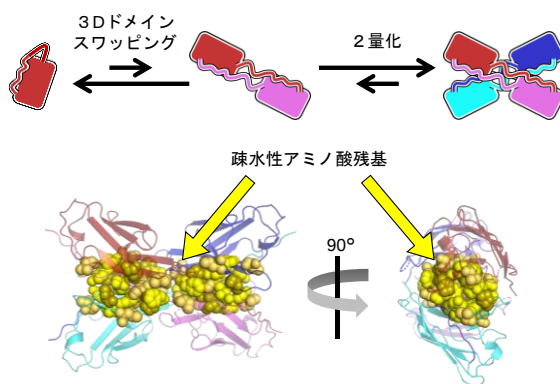


小型人工抗体の創製

成果

新たなパターンで抗体が結合する会合体を発見

会合と解離の平衡状態を取る抗体軽鎖を見つけた。この抗体軽鎖の4量体について分子構造を原子レベルで特定した (Nat Commun, 14, 7807 (2023))。その結果、可変領域が分子間で同じ立体構造の一部を交換する現象である3Dドメインスワッピングにより会合し2量体を形成すること、この2量体がさらに2量化することで4量体を形成することが明らかとなった。3Dドメインスワッピングした2量体どうしの相互作用界面には多くの疎水性アミノ酸残基が存在し、この水分子の影響を妨げる疎水性相互作用が4量体を安定化させていた。この研究成果により明らかになった抗体の新しい会合様式は、抗体分子の会合の阻害、酵素による抗体分解の阻害、抗体医薬品の開発などに役立つ情報である。



抗体軽鎖可変領域の3Dドメインスワッピング

未来像

- ▶ 小型人工抗体の設計
- ▶ 小型人工抗体の創製

Keywords 人工抗体、AI、タンパク質複合体、タンパク質デザイン