

免疫学の常識を覆す！抗体と受容体の新たな結合部位の発見

名古屋市立大学大学院薬学研究科生命分子構造学分野の加藤晃一教授と大阪大学大学院工学研究科の内山進教授は、生体内の免疫機能を司る抗体分子とその受容体に着目した共同研究を行い、これまで明らかとなっていた結合部位に加え、新たな結合部位があることを世界で初めて明らかにしました。本研究成果は8月16日に、自然科学と臨床科学のあらゆる領域を対象としたオープンアクセス学術誌「**Scientific Reports**」に掲載されました。

研究成果のポイント

生体内に細菌やウイルスなどの異物が侵入した際には、これらを排除するように抗体を介した免疫機能が働きます。こうした働きを利用して、抗体はバイオ医薬品として盛んに用いられています。抗体は **Fab** 部分で異物を捕まえ、**Fc** 部分で免疫細胞にある **Fc** 受容体と結合します。これまで **Fc** 受容体はその名の通り、抗体の **Fc** 部分で結合するとされてきましたが、本研究により、抗体の **Fc** 部分に加え、**Fab** 部分も **Fc** 受容体と結合することを見出しました。本研究の成果は、**Fc** 受容体は抗体の **Fc** 部分に対する受容体であるという免疫学の教科書の記述を書き換えるとともに、がんなどの分子標的薬として使用される抗体医薬品の高機能化へと繋がる、新たな創薬ターゲットとして期待されるものです。

研究背景

私たちの体の中には外部からの異物の侵入に備えた免疫機能が存在します。特に血液中に多く存在するタンパク質である抗体は、細菌やウイルス、がん細胞などを特異的に認識した後、免疫細胞と結合することで免疫機能を活性化させ、それらを殺傷する機能を発動させます。これらの機能が発動するには、抗体と免疫細胞に存在する **Fc** 受容体との結合が不可欠です。

これまで **Fc** 受容体との結合においては、抗体の **Fc** 部分が担っているとされており、従来の物理化学的な手法を用いて、抗体の **Fc** 部分と **Fc** 受容体が結合する様子が明らかにされています。しかしながら、従来の研究では、実際に生体内で抗体が機能を発動する環境と大きく異なることが問題として挙げられました。

がんなどの治療に用いられる抗体医薬品は、まさに抗体と免疫細胞との結合を介した免疫機能を利用したものであり、抗体と免疫細胞との結合の強さが、直接異物を殺傷する能力へと繋がることから、これらの分子の結合については注目が集まっています。

研究成果

本研究では実際に抗体が機能する環境を模倣して、高速原子間力顕微鏡を用いて、抗体と Fc 受容体の結合する様子を初めてリアルタイムで観測することに成功しました。さらに結合する強さを算出すると、Fc 受容体に対する結合は、抗体の Fc 部分に比べ、Fab 部分を含む抗体全長の方が有意に強いことが明らかとなりました。(図 A)

次に、抗体と Fc 受容体の結合する部位を詳細に調べるため、水素重水素交換質量分析を用いて、Fab 部分における Fc 受容体との結合する部位を特定することに成功しました。(図 B)

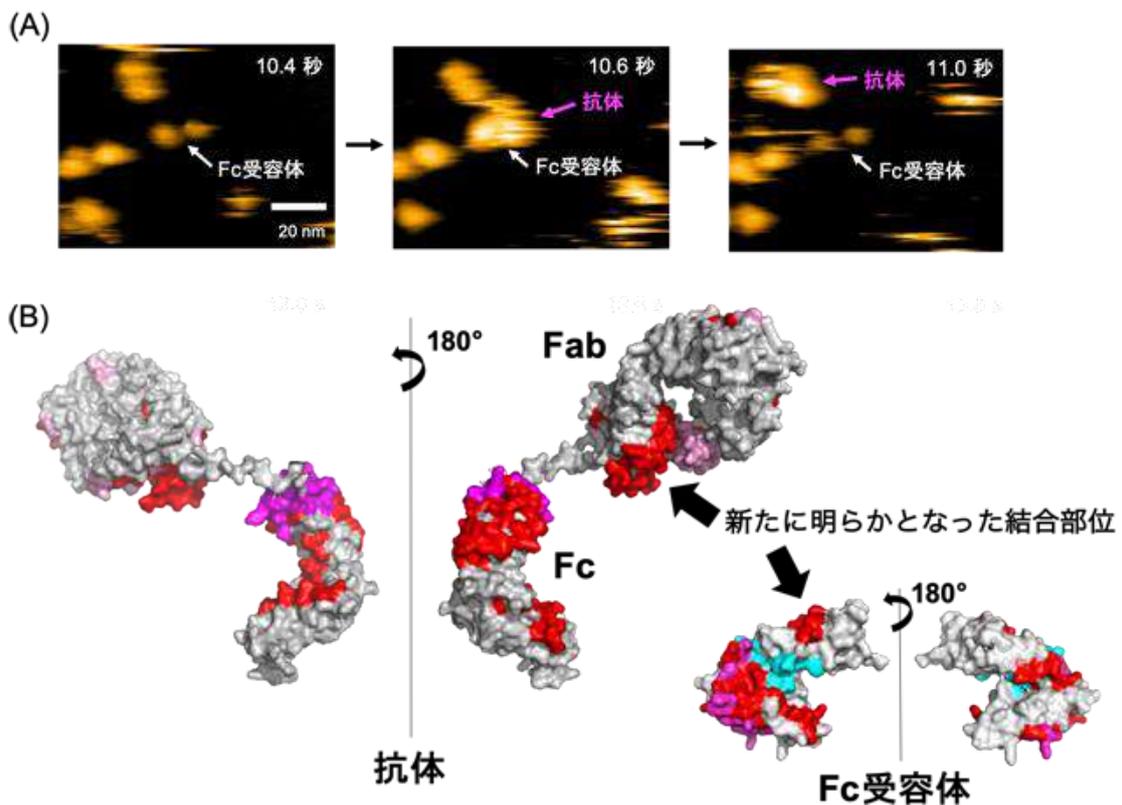


図 (A)高速原子間力顕微鏡を用いた抗体と Fc 受容体の結合の様子。Fc 受容体に対し抗体が特異的に結合し、離れていく様子をリアルタイムで観測することに成功しました。(B)水素重水素交換質量分析によって明らかとなった抗体と Fc 受容体の結合部位。赤色で示した部位が抗体と Fc 受容体が結合する部位。

これまでの研究では、Fab 部分と Fc 部分を含む抗体全長を用いた解析が困難であること

から、見過ごされてきた Fab 部分と Fc 受容体との結合を初めて捉えることに成功しました。本成果は、抗体の Fc 部分にのみ結合するとされてきた Fc 受容体は、実は Fab 領域とも結合するという、免疫学的な常識を覆すものです。

研究の意義および今後の展開

免疫細胞の Fc 受容体と結合するのは、抗体の Fc 部分のみと考えられていましたが、本研究の成果により、Fab 部分も Fc 受容体との結合に関与する可能性を見出し、Fab 部分における Fc 受容体との新たな結合部位を特定することに成功しました。

近年、がんなどの治療においては、免疫機能を利用した抗体医薬品が広く使用されています。本研究により明らかとなった結合部分を改変することで、従来よりも機能を増強させた抗体医薬品の開発が期待されます。

日文新聞发布全文 https://www.ims.ac.jp/news/2019/08/19_4404.html

文：JST 客观日本编辑部翻译整理