

論文審査の結果の要旨

氏名 森 慎滋

本論文は4章から構成されている。

第1章は序論であり、本研究の背景と目的が記述されている。まず、Gタンパク質共役型受容体(GPCR)ファミリーに属するケモカイン受容体 XCR1、リガンドの XCL1 および XCR1 発現細胞の機能について解説している。XCR1 をはじめとするケモカイン受容体の活性化機構は構造生物学の観点から十分に解明されていない。また、XCR1 発現細胞の制御は創薬標的としての可能性がある。論文提出者は XCR1 を調製し抗体を得て、XCR1 の立体構造解析や抗体医薬への応用に向けた研究を行った。そこで、本研究を行うにあたり大腸菌無細胞タンパク質合成系の有用性を説明している。これまでの GPCR およびケモカイン受容体の X線結晶構造解析の実現手法を分析し、X線結晶構造解析に向けて抗 XCR1 抗体を作製することの意義を述べている。また、抗体医薬への利用の観点から XCR1 発現細胞の機能と疾患の関連性を挙げ、XCR1 の抗体作製の意義を述べている。抗体医薬のひとつ抗体薬物複合体の課題を挙げ、非天然アミノ酸を抗体薬物複合体へ導入する意義について述べるとともに、大腸菌無細胞タンパク質合成系での非天然アミノ酸の導入方法を説明している。

第2章には、本研究で用いた実験材料および方法が記載されている。

第3章には、本研究の実験結果と考察が記述されている。大腸菌無細胞タンパク質合成系からヒト XCL1 を調製し、既知の立体構造と環境応答的な構造変化を有することを確認した。大腸菌無細胞タンパク質合成系を用いてヒト XCR1 を大量に調製する方法を確立し、XCL1 との結合活性を有することを確認した。これを抗原としてマウスに免疫することでハイブリドーマを作製し、スクリーニングを行うことで抗 XCR1 モノクローナル抗体を得ることに成功した。得られた抗体の性質を調べることにより、GPCR の X線結晶構造解析で実績のある細胞内領域の立体構造をエピトープとする抗体と、抗体医薬として適用可能な XCR1 の細胞外領域をエピトープとする高親和性抗体を得た。得られた抗体のうち、2種類の Fab 断片を大量に調製する手法を確立し、X線結晶構造解析によりそれぞれの立体構造を明らかにした。XCR1 の細胞外領域をエピトープとする抗体に新規非天然アミノ酸を無細胞タンパク質合成系で導入する手法を確立した。非天然アミノ酸が蛍光物質との架

橋部位として機能することから抗体薬物複合体への応用可能性を示した。

第4章では、第3章の内容をふまえた総合的な考察が論述されている。

本論文に記述された一連の研究は XCR1 の立体構造解析および抗体医薬への応用への基盤となる。また、大腸菌無細胞タンパク質合成系を用いたリガンド結合活性を有する GPCR の大量調製、それを抗原として用いた抗体の作製、抗体への新規非天然アミノ酸の導入といった点は、他の GPCR や抗体に適用する基盤となり得る。当該分野の研究に新たな実験手法をもたらすものであり、当該分野の発展に大きな意義を持つと評価できる。そして、論文提出者は当該分野における包括的知識と議論の能力を十分に有していると判断する。

なお、本論文の第2章および第3章は奥田賢一・星野克明・田辺弘明・保坂俊彰・堀哲哉・柳沢達男・武藤裕・池田真理子・脇山素明・大沢登・寺田貴帆・深田吉孝・斉藤隆・竹森利忠・伊藤量基・染谷友美・白水美香子・横山茂之・改正恒康との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験および考察を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。