論文審査の結果の要旨

氏名　　木吉　真人

本論文は抗体の機能・物性向上の合理的な設計を指向した物理化学研究という題目で書かれている。本論文は五章からなり、第一章は相互作用界面への変異導入による親和性の向上、第二章はジスルフィド結合の変異導入による親和性の向上、第三章は機能付加を目指した抗体 CDR-H3 ループの物理化学解析、第四章は Fcγ Receptor I と Rituximab IgG Fc との複合体 X 線結晶構造解析による親和性、特異性創出機構の解明、第五章は総括について述べられている。

第一章では、in silico と in vitro の手法を組み合わせることで、バイオベター戦略における合理的な親和性向上のための指針を示すことを目指した。荷電残基の変異導入が有効であること、その変異部位はどのように選ばれるべきであるのか、物理化学の観点から親和性の向上した理由などについて詳細に記述している。抗体抗原相互作用に関する論文はいくつもあるが、速度論的パラメーター、熱力学的パラメーターを基にしたエネルギーダイアグラムなどを交えて議論した例は少なく、高く評価できる。さらに、複合体形成過程に着目することが重要であることを指摘していることなど、今後のバイオベター戦略の指針となりうる貴重な研究であると言える。

第二章では、ジスルフィド結合の導入による親和性の向上を目指している。親和性の向上には至らなかったが、抗体の複合体形成過程において抗体の揺らぎや動きが重要である可能性を指摘している。非常に明確で一貫性のある結果から結論を導いている。熱安定性が向上した変異体が存在することからも、分子デザインには成功していると言える。今後の展開に期待できると感じる。

第三章では、抗体 CDR-H3 ループの伸長とその物性の解析、さらにペプチドをループ上に提示した分子の開発を行っている。ループの長い抗体は近年注目を集めているが、ループの長さの限界を精査した研究はないことから、重要な知見が得られていると言える。その応用性、汎用性は高く、蛋白質工学の観点から非常に興味深い。実際にペプチドをループ上に提示することに成功しており、スカフォールドとして有用性が高いことが示されている。

第四章では、Fcγ Receptor I と Fc との複合体結晶構造解析を通じて、高親和性、特異性の創出機構を明らかにしている。この複合体相互作用は世界で初めて解き明かされた相互作用であり、非常に重要であると考えられる。自己免疫疾患などの疾患の治療薬探索へと展開が期待され、非常に高く評価できる。また、単純に構造を明らかにしただけでなく、明らかとなった構造情報を基に免疫システムへと目を向けて考察を行っている。その分子挙動に関する記述は非常に興味深い。

どの研究も、蛋白質工学、物理化学解析を通じて、合理的な分子設計や免疫のシステムを理解、記述し、コントロールしようとする重要な研究であると言える。本研究によって得られた知見は、蛋白質工学、免疫学、などの分野の発展に資する貴重な研究であ

ると考えられる。

なお、本論文第一章は、ホセ.M.M.カァヴェイロ、三浦恵梨、長門石暁、中木戸誠、曽我真司、白井宏樹、河畑茂樹、津本浩平との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証をおこなったもので、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(生命科学)の学位を授与できると認める。

以上 1408 字