

# 博士論文(要約)

抗体機能・物性向上の合理的な設計を指向した  
物理化学研究

東京大学大学院 新領域創成科学研究科  
メディカルゲノム専攻 疾患蛋白質工学分野

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。