抗体機能のデジタル評価プラットフォーム

研究者情報

東京医科大学 免疫学分野・主任教授 横須賀忠

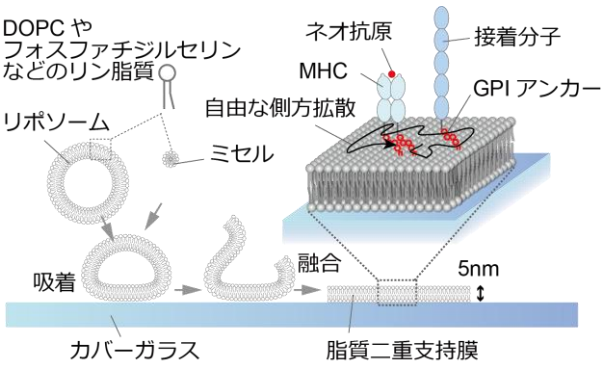


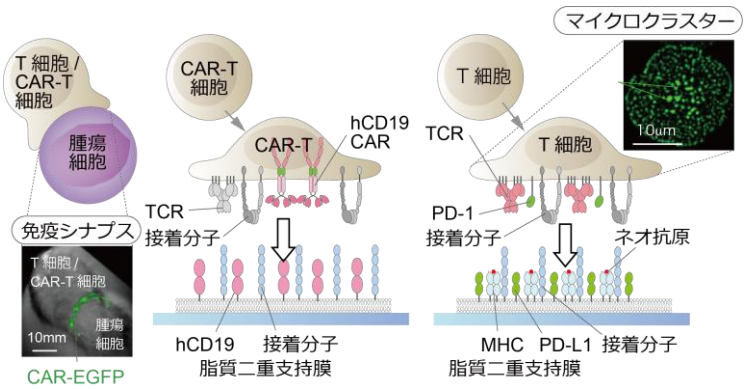
研究分野：創薬・がん免疫

キーワード：抗体創薬・がん免疫

研究背景・研究概要

免疫チェックポイント阻害抗体、CAR-T細胞療法、二重特異性抗体などの免疫療法では、候補抗体や細胞医薬の機能を効率よく評価する手法が求められている。
当研究室では、T細胞活性化の最小機能単位である「シグナロソーム（マイクロクラスター）」を1細胞1分子レベルで可視化する独自の超解像イメージング技術を開発してきた。PD-1マイクロクラスターを用いた研究では、実際に臨床で使用される免疫チェックポイント阻害抗体の作用を分子レベルで比較し、抗体ごとの機能差や必要濃度を評価することに成功した。
本技術は、新規抗体医薬や細胞医薬が標的分子のシグナロソーム形成に与える影響を直接評価できる点に特徴があり、抗体機能のデジタル評価プラットフォームとして、創薬やドラッグスクリーニングへの応用が期待される。



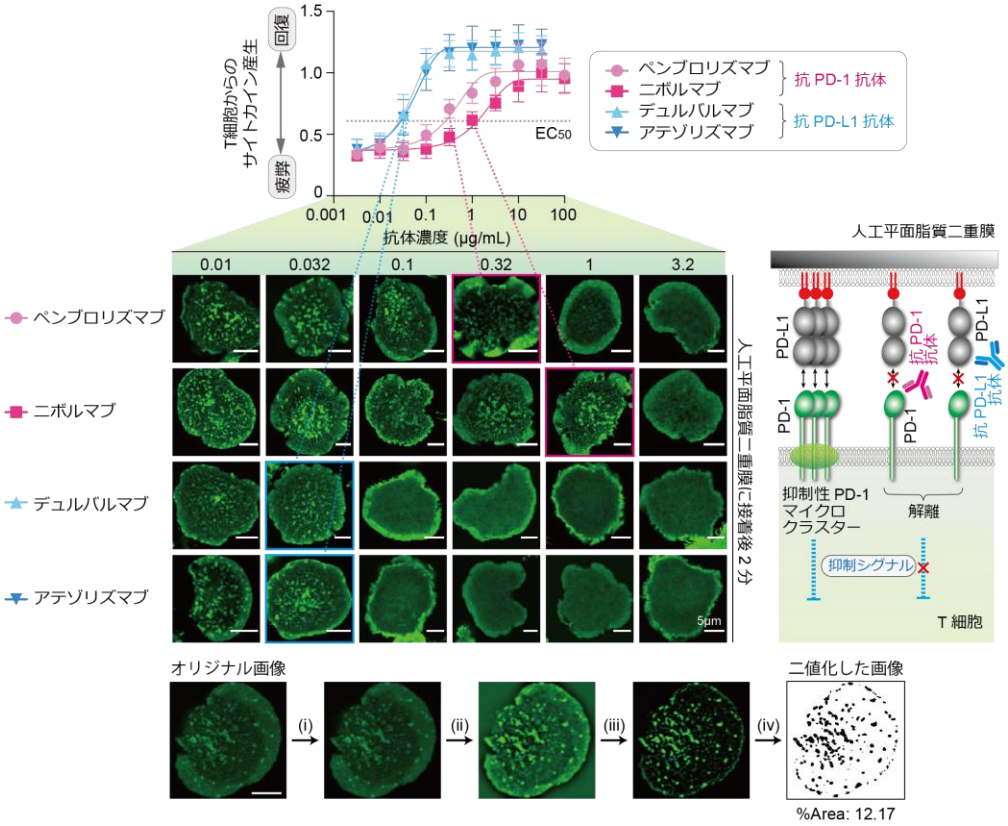


抗原提示脂質二重支持膜の作成方法

標的腫瘍細胞や抗原提示細胞の細胞膜環境を模倣するため、人工的な抗原提示脂質二重支持膜を作製する。細胞表面リガンド分子をGPIアンカー型として再構成し、ミセルに導入した後、ガラス基板上で平面脂質二重膜を形成する。この方法により、リガンド分子は細胞膜上と同様の側方拡散能（lateral mobility）を保持し、生理的な細胞間相互作用を再現することができる。作製した支持膜は、T細胞受容体（TCR）、CAR、免疫チェックポイント分子などのシグナル伝達機構を高精度に解析するための実験プラットフォームとして利用される。

免疫シナプスとマイクロクラスター

細胞傷害性T細胞やCAR-T細胞は、標的腫瘍細胞と接着し、細胞間に活性化や細胞傷害活性の発揮に必要な特殊な接着構造である「免疫シナプス」を形成する。脂質二重支持膜と高解像度顕微鏡を用いて免疫シナプスを観察すると、「マイクロクラスター」と呼ばれる微小な分子集合体が検出される。マイクロクラスターは、T細胞受容体（TCR）やCAR、およびその下流シグナル伝達分子が数十個規模で集積した構造であり、シグナル伝達の最小機能単位である「シグナロソーム」として機能する。これらの形成・動態を定量解析することで、CARや二重特異性抗体、免疫チェックポイント阻害抗体などの機能を可視化し、次世代免疫療法の開発に応用することができる。



PD-1マイクロクラスターと免疫チェックポイント阻害抗体（ICI抗体）の機能評価

TCRやCARと同様に、免疫チェックポイント分子PD-1は、リガンドであるPD-L1/PD-L2との結合を契機としてPD-1マイクロクラスターを形成する。PD-1マイクロクラスターは脱リン酸化酵素を集積する抑制性シグナロソームとして機能し、T細胞活性化シグナルを負に制御する。抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体などの免疫チェックポイント阻害抗体（ICI抗体）は、この抑制性シグナル伝達を遮断することでT細胞機能を回復させる。そのため、PD-1マイクロクラスターの形成を指標として、ICI抗体の阻害活性を定量的に評価することが可能である。

図には、実臨床で使用されているICI抗体について、抗体濃度とT細胞からのサイトカイン産生量、およびPD-1マイクロクラスター形成との関係を示している。PD-1マイクロクラスターは画像解析により定量化され、取得画像を二値化した後、マイクロクラスターの占有面積を算出することで客観的に評価される。

本技術は、免疫チェックポイント阻害抗体の作用を直接可視化し、その機能を定量的に評価できる独自の創薬評価プラットフォームとして応用可能である。

（Nat Commun, 14:3157, 2023.一部改変）

対象疾患　がん（免疫チェックポイント阻害療法適応疾患）B細胞性白血病／リンパ腫

関連特許　特願2005-298279

関連論文

Nat Commun, 14:3157, 2023.
iScience, 28(1):111669, 2024.
Commun Biol, 8(1):1506, 2025.
Commun Biol, 9(1):135, 2026.

希望する連携・ニーズ　抗体医薬および細胞医薬の創薬企業との共同研究を希望

お問い合わせ・連絡先：東京医科大学 研究統括部 研究連携推進センター 産学連携室
メールアドレス：sangaku@tokyo-med.ac.jp