

(様式 1-1)

提出日：2026 年 5 月 12 日

2025 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名（下記より該当事業名を選択し、ほかは削除してください。）

超高磁場 NMR

(2) 研究代表者

氏名：谷中 冴子

所属機関名・部局名・職名：東京科学大学 総合研究院 フロンティア材料研究所 准教授

(3) 研究課題名（申請時に記載したものと同一課題名を記入してください。）

非標識 NMR によるバイオ医薬品の評価法の開拓

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：宮ノ入洋平

(研究室名：高磁場 NMR 研究室)

(5) 研究成果の概要

抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品の有効性および安全性は、その高次構造（Higher-Order Structure, HOS）に強く依存する。核磁気共鳴（NMR）分光法は溶液中での構造・動態情報を原子分解能で提供可能な手法であるが、従来は安定同位体標識を必要とする点が実用的な品質評価への応用上の制約となっていた。本研究では、非標識 NMR を基盤とした抗体高次構造評価法の確立を目的として、IgG1 抗体の Fc 領域をモデルに、超高磁場 NMR 装置を用いた解析手法の高度化と応用展開を行った。

まず、非標識抗体に対しても適用可能なメチル基 NMR シグナルの部位特異的帰属を確立し、糖鎖修飾やアミノ酸置換に起因する微細な構造変化を残基レベルで検出可能であることを示した。この手法により、Fc 糖鎖のフコシル化・ガラクトシル化状態の違いが、 $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ドメイン界面を含む広範な領域の構造および動態を変調する様子を非標識条件下で直接観測することに成功した。

さらに、抗体の品質に影響を及ぼす主要な化学劣化であるメチオニン酸化に着目し、NMR と LC-MS を組み合わせた解析により、Fc 領域の保存された 2 残基（Met252, Met428）における酸化状態を、残基特異的かつ立体化学的（R/S 体）に分離して評価する手法を開発した。これにより、酸化に伴う局所的な構造擾乱とその相互依存性を明確に捉え、抗体機能低下の分子基盤を詳細に理解する道を拓いた。

加えて、IgG1 ヒンジ領域における単一アミノ酸欠失変異（ ΔPro230 ）が抗体全体の会合状態と Fc γ 受容体選択性に与える影響を解析し、NMR を含む複合的手法により、抗体高次構造の可塑性と機能の関係を明らかにした。

以上の成果により、本研究は、超高磁場 NMR を活用した非標識抗体の残基分解能・動態指向型 HOS 評価基盤を確立し、抗体医薬品の品質評価、比較性評価、ならびに分子設計への応用可能性を実証した。