

日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後評価報告書

I 基本情報

研究開発課題名：実験科学と情報科学の融合によるバイオ医薬品設計の技術開発

Development of technologies for biopharmaceutical design by integrating experimental and information sciences.

研究開発実施期間：令和5年4月15日～令和8年3月31日

研究開発代表者 氏名：谷中 冴子

Saeko Yanaka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立大学法人東京科学大学 総合研究院 フロンティア材料研究所 准教授

Materials and Structures Laboratory, Institute of Integrated Research, Institute of Science Tokyo

II 研究開発の概要

1. 研究開発の背景と目的

近年、低分子医薬品の分野では、タンパク質の立体構造情報を基盤とした合理的分子設計が確立され、計算機上で候補化合物を探索・最適化する創薬 DX が急速に進展してきた。一方で、抗体に代表されるバイオ医薬品は、分子サイズが大きく、柔軟で多自由度な構造を有することから、静的な立体構造情報のみを用いた設計手法の適用が困難であり、依然として経験的・試行錯誤的な改変に依存する側面が大きかった。

抗体分子は、水溶液中で絶えず揺らぎながら多様な構造状態を取り、その構造アンサンブルとして機能を発揮する。したがって、抗体機能を本質的に理解・制御するためには、単一構造ではなく、動的構造変化と分子内の情報伝達を捉えることが不可欠である。

本研究では、進化工学的アプローチ、先端計測、分子動力学（MD）計算、情報科学を統合し、抗体の動的構造と機能の関係を体系的に理解するための技術基盤を構築することを目的とした。特に、抗体分子内に存在するアロステリックネットワーク（分子経路）に着目し、その理解を分子設計へと直結させることを研究の中心的課題とした。

2. 研究開発の概要と実施体制

本研究は、研究代表者および複数の研究分担者が有する専門性を活かし、進化工学、分子生物学、構造生物学、計算科学、情報科学を融合した体制で推進した。研究代表者は、全体統括およびデータ統合解析を担い、分担者がそれぞれ抗体改変、構造解析、機能評価を分担することで、分子設計から機能検証まで一貫した研究体制を構築した。

3. 研究開発の内容と成果

3.1 進化工学的手法による抗体配列空間の探索

単ドメイン抗体（VHH）をモデルとして、抗体遺伝子全領域に網羅的な変異を導入した遺伝子ライブラリーを構築した。ファージディスプレイ法を用いたスクリーニングにより、抗原に対して高い親和性を示す抗体群を取得し、スクリーニング前後で次世代シーケンサーによる包括的な配列解析を実施した。

その結果、親和性向上に寄与する改変が、従来注目されてきた抗原結合部位（CDR）だけでなく、抗原結合部位から空間的に離れたフレームワーク領域や非 CDR ループに集中することが明らかとなった。この知見は、抗体の機能が局所的な結合界面のみならず、分子全体の構造ダイナミクスにより制御されていることを示唆する重要な成果である。

3.2 計算科学と先端計測による動的構造解析

分子動力学（MD）シミュレーションを基軸として、抗体分子の動的構造アンサンブルを取得した。得られた構造集合体に対してアロステリックネットワーク解析を適用し、分子内で運動性やエネルギー変化を伝達する経路構造を同定した。さらに、NMR をはじめとする実験的手法を用いて、計算により得られた構造アンサンブルを検証し、水溶液中における抗体の実際の動的挙動を高精度に描写した。これらの解析から、抗体内部には構造変化を集中的に伝達する「ハブ」となる領域が存在し、それらを意図的に回避した改変が機能向上に有効であるという設計原理を導出した。

3.3 改変抗体の作製と機能評価

上記の知見に基づき、抗体の遠隔部位を標的とした分子改変を施した抗体を作製し、相互作用解析および細胞機能評価を実施した。その結果、抗原認識部位を直接改変することなく、抗体の機能を大幅に向上させることが可能であることを実証した。

これらの成果は、抗体設計において「動的構造」と「分子内ネットワーク」を積極的に活用する新たな設計概念の有効性を示すものである。

3.4 情報科学的解析による知見の統合

進化工学、構造解析、機能評価で得られた膨大なデータを情報科学的・統計学的に統合し、分子改変部位と機能向上の相関を整理した。これにより、抗体機能を向上させる改変の特徴を抽出し、計算機上での改変効果予測へとつながる基盤を構築した。

4. 研究開発成果の意義

本研究により、抗体分子を「静的構造」ではなく「動的ネットワークを持つ分子システム」として捉える解析・設計基盤を確立した。この成果は、抗体医薬の設計思想を根底から拡張するものであり、今後の計算駆動型創薬の発展に大きく寄与することが期待される。

特に、実験科学と計算科学を往復しながら設計指針を導出する枠組みは、抗体以外の複雑なバイオ医薬品分子にも応用可能である。

5. 課題終了後の研究の展開

本研究で確立した技術基盤を発展させ、多重特異性抗体の合理的設計、抗体エフェクター機能の精密制御、完全長抗体における遠隔アロステリック制御機構の解明へと展開する予定である。さらに、機械学習と MD シミュレーションを統合することで、抗体改変効果を事前に予測する計算駆動型設計の実現を目指す。

6. まとめ

本研究は、抗体分子の動的構造と機能の関係を多角的に解析し、その知見を分子設計へと還元する新しい創薬基盤を提示した。これにより、バイオ医薬品開発の効率化と高度化に貢献するとともに、次世代抗体医薬の創出に向けた重要な基盤技術を確立した。

1. Background and Objectives

Rational molecular design based on protein three-dimensional structures has become well established in small-molecule drug discovery, enabling rapid progress in computation-driven drug development. In contrast, biopharmaceuticals such as antibodies possess large, flexible, and highly dynamic structures, making design approaches based solely on static structural information insufficient. Consequently, antibody engineering has continued to rely largely on empirical, trial-and-error methods. Antibodies exist in solution as dynamic structural ensembles, and their functions arise from continuous conformational fluctuations. Therefore, a fundamental understanding and control of antibody function require capturing **dynamic structural changes and intramolecular information transmission (allostery)** rather than single static structures. The objective of this research was to establish a technological platform for systematically elucidating the relationship between antibody dynamics and function by integrating evolutionary engineering, advanced experimental measurements, molecular dynamics (MD) simulations, and information science. In particular, the study focused on intramolecular allosteric networks within antibodies and their direct application to molecular design.

2. Research Framework

This project was conducted through a multidisciplinary collaboration integrating evolutionary engineering, molecular and structural biology, computational science, and information science. The principal investigator led overall coordination and integrative data analysis, while collaborators contributed to antibody engineering, structural characterization, and functional evaluation, enabling a seamless workflow from design to validation.

3. Research Content and Key Results

3.1 Evolutionary Exploration of Antibody Sequence Space

Using single-domain antibodies (VHHs), a comprehensive mutational library covering the entire gene region was constructed and screened by phage display. Next-generation sequencing before and after selection revealed that affinity-enhancing mutations were frequently located not only in antigen-binding CDRs but also in framework regions and distal non-CDR loops. This finding indicates that antibody function is regulated by global structural dynamics rather than local interactions alone.

3.2 Dynamic Structural and Allosteric Analysis

MD simulations were used to generate dynamic structural ensembles, which were analyzed to identify intramolecular allosteric networks transmitting conformational and energetic changes. These computational results were validated by experimental techniques such as NMR spectroscopy, allowing accurate depiction of antibody dynamics in solution. Key intramolecular “hub” regions responsible for information transmission were identified, leading to the design principle that avoiding perturbation of these hubs can enhance antibody function.

3.3 Antibody Engineering and Functional Validation

Based on these insights, antibodies with modifications at distal sites were generated and evaluated through interaction and cellular assays. Significant functional enhancement was achieved without direct modification of antigen-binding regions, demonstrating the effectiveness of a design strategy that leverages dynamic structures and intramolecular networks.

3.4 Data Integration via Information Science

Large-scale datasets from evolutionary, structural, and functional analyses were statistically integrated to clarify correlations between mutation sites and functional improvement. This integration established a foundation for predicting modification effects in silico.

4. Significance and Future Perspectives

This research established a new framework for antibody analysis and design that treats antibodies as **dynamic molecular systems with allosteric networks**, fundamentally extending conventional design concepts. The iterative integration of experimental and computational approaches presented here is broadly applicable to other complex biopharmaceuticals. Building upon this platform, future work will target the rational design of multispecific antibodies, precise control of effector functions, long-range allosteric regulation in full-length antibodies, and computation-driven design through the integration of machine learning and MD simulations.