

抗体分子配向制御が生む高精度 バイオアッセイ技術

金沢大学 ナノ生命科学研究所
准教授 中山 隆宏

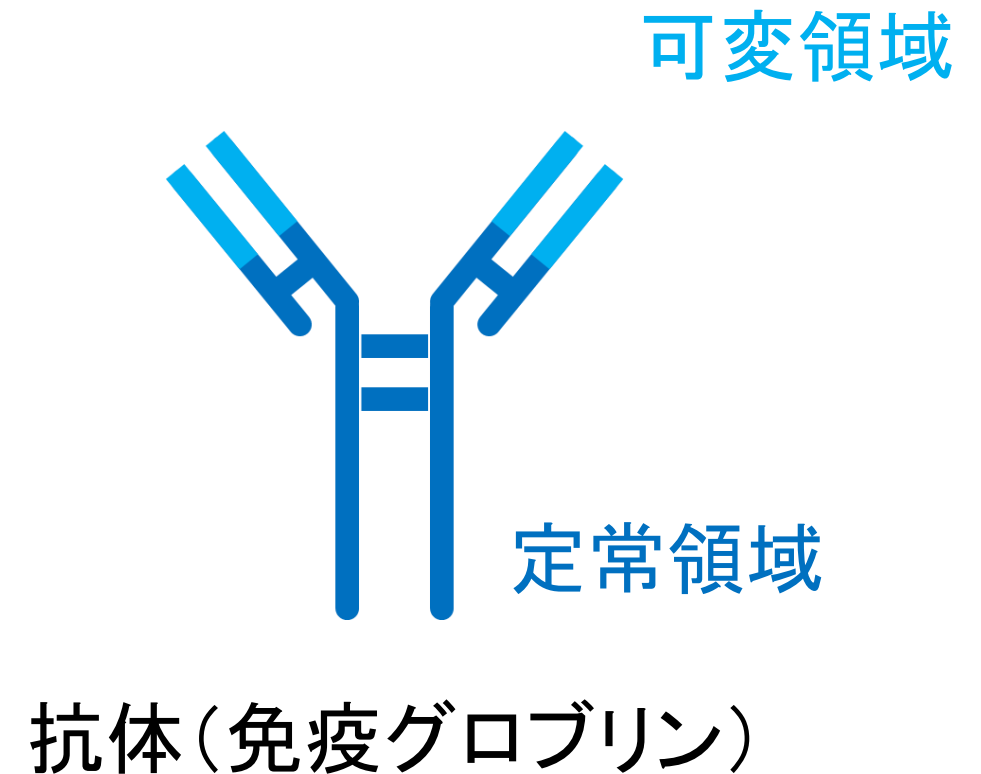
2025年9月4日

背景

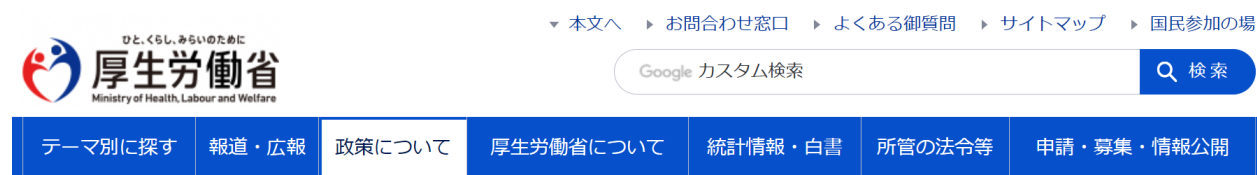
抗体（免疫グロブリン）は、B細胞が産生するタンパク質で、特定の抗原と特異的に結合する能力を持つ。

可変部によって多様な抗原を認識でき、体内の免疫応答において中心的な役割を果たす。

その高い特異性を活かして、抗体は抗体医薬や抗原検出など幅広い応用に利用されている。





抗体医薬



ホーム > 政策について > 分野別の政策一覧 > 福祉・介護 > 介護・高齢者福祉 > 認知症施策 > 2) 抗アミロイドβ抗体薬について

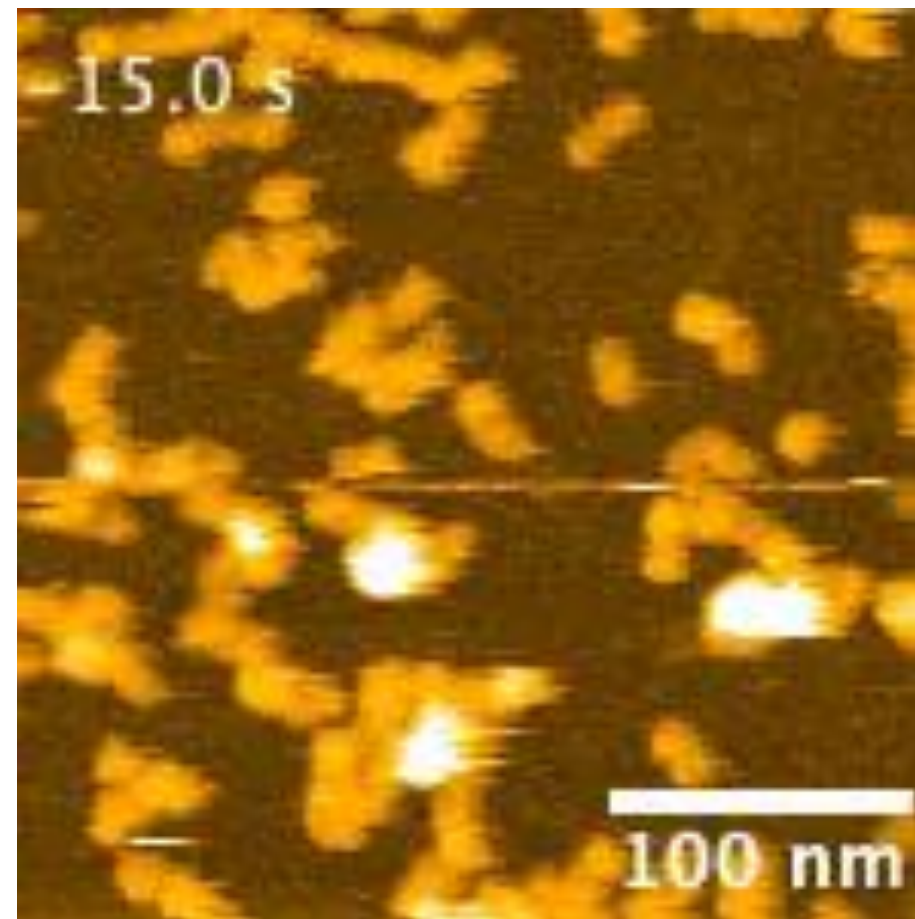
2) 抗アミロイドβ抗体薬について

i 一般の方向け

アルツハイマー病の原因に働きかけて病気の進行自体を抑制する薬としては、国内で初めて承認された薬です。
[PDF アルツハイマー病と治療薬 \[72KB\]](#) 
アルツハイマー病による認知症が軽度である時期、および、アルツハイマー病による軽度認知障害の方が治療対象となり、検査（脳脊髄液検査またはアミロイドPET検査）により脳にアミロイドβがたまっていることを明らかにする必要があります。[PDF アルツハイマー病と抗アミロイドβ抗体薬 \[210KB\]](#) 
この薬の使用により、認知機能障害の悪化が有意に抑制されたことが報告されています。
副作用としては、使い始めの初期に、注射したときに頭痛、寒気、発熱、吐き気などが現れることがあります。
また、特に使い始めて数ヶ月以内に、脳が腫れたり、脳に少量の出血が生じたりするなどの報告があります。そのため、専門医療機関での注意深い観察、評価が必要とされています。

出典: 厚生労働省ホームページ

(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000089508_00005.html)

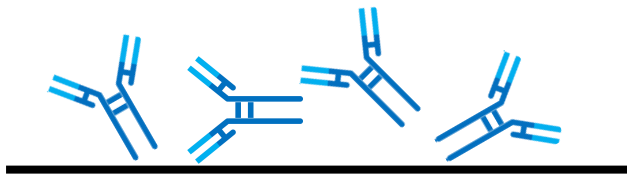


Watanabe-Nakayama et al. Nano Lett. 2023
<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.3c00187>

抗体の固相結合

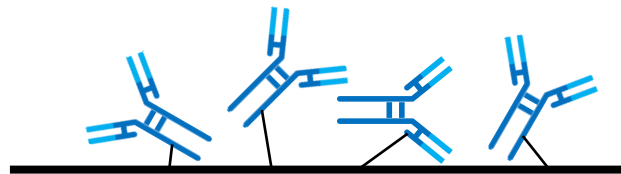
物理吸着

- 脱離・非共有結合
- ランダムな配向性



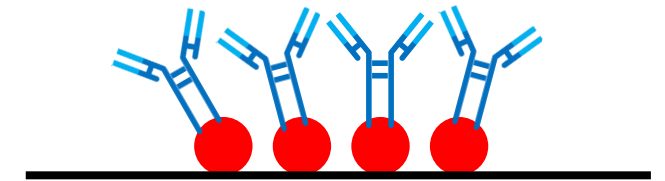
化学架橋

- 共有結合
- ランダムな配向性

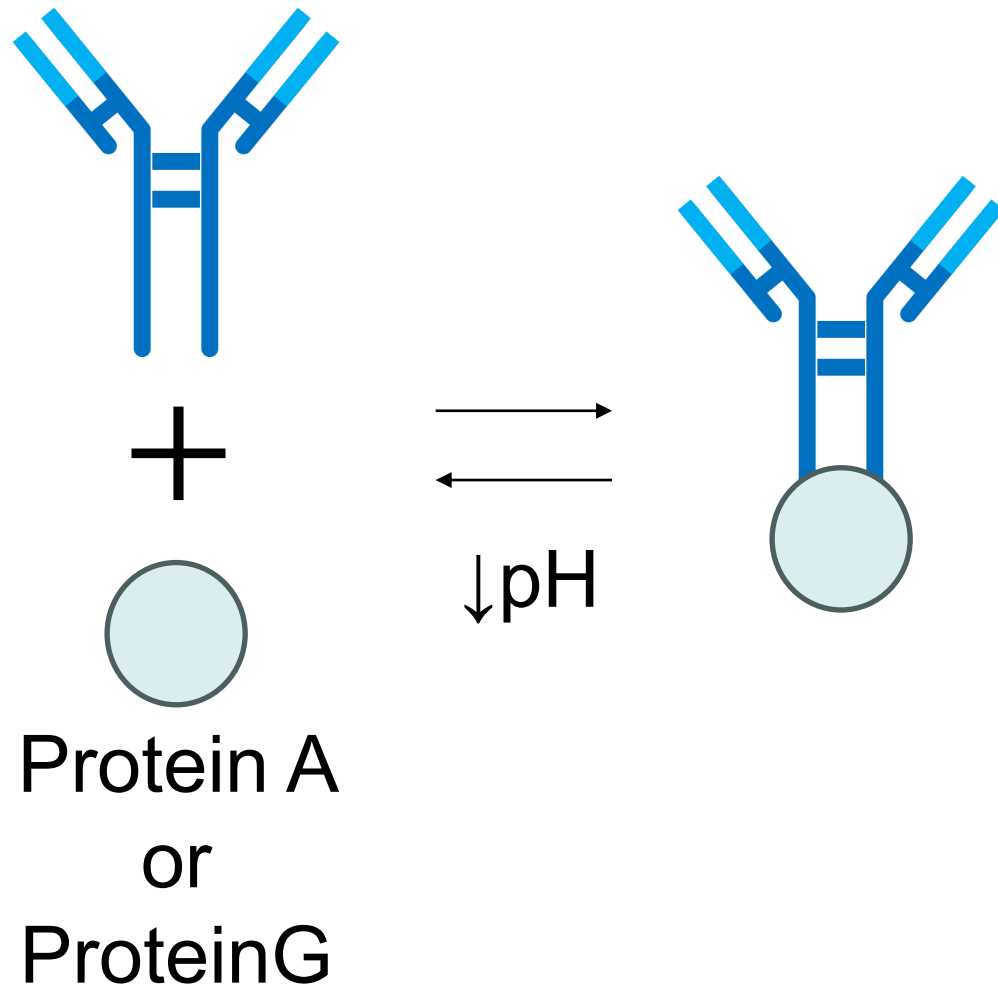


生化学的結合

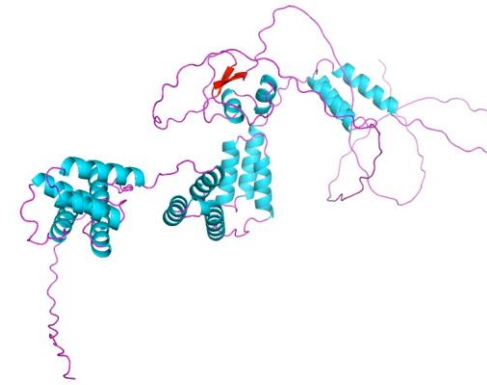
- 高配向性



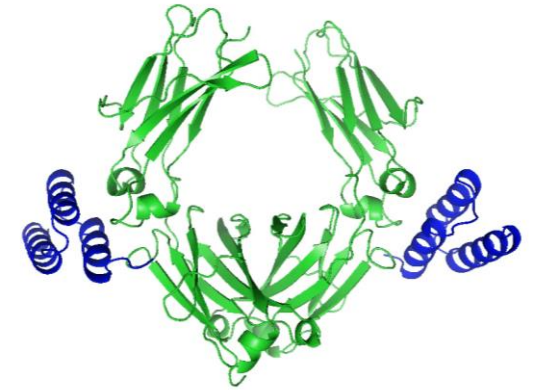
抗体とプロテインA,プロテインG



Protein A

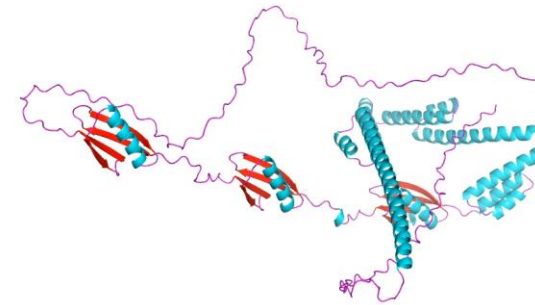


AlphaFold: AF-P02976-F1-model_v4

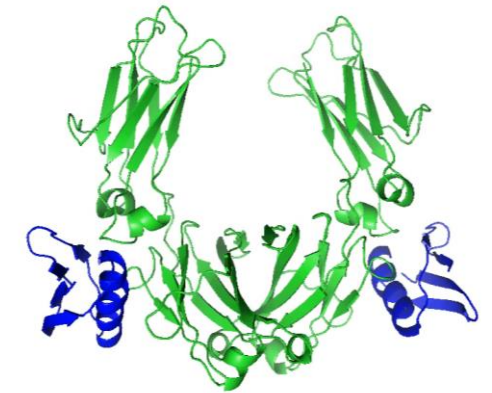


PDB ID: 5U4Y

Protein G



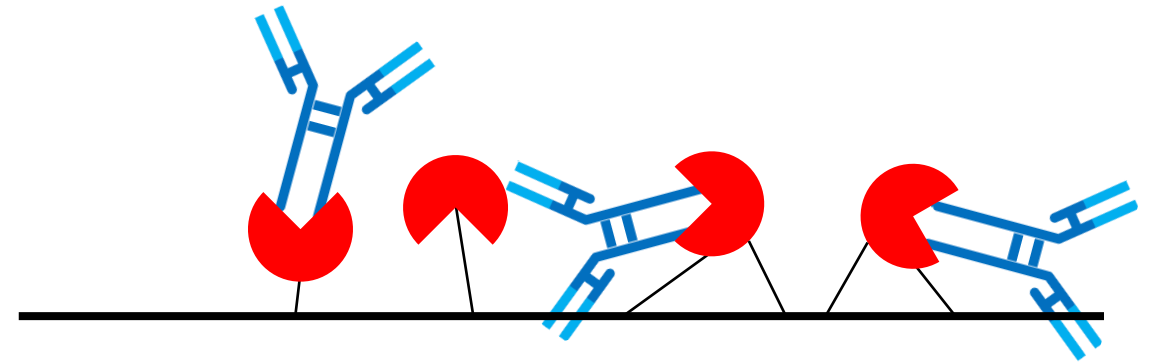
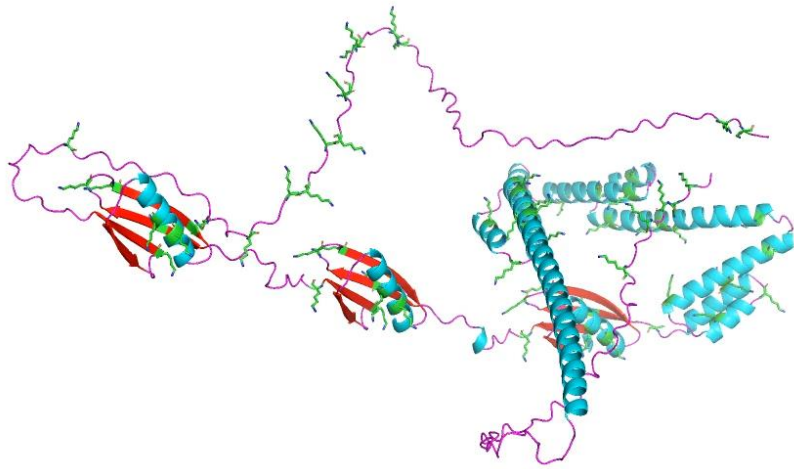
AlphaFold: AF-P19909-F1-v4



PDB ID: 1FCC

- Jumper, J et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. Nature (2021).
- Fleming J. et al. AlphaFold Protein Structure Database and 3D-Beacons: New Data and Capabilities. Journal of Molecular Biology. (2025)
- AlphaFold Data Copyright (2022) DeepMind Technologies Limited.
- AlphaFold Data Copyright (2023) DeepMind Technologies Limited.

プロテインGの固相固定の現状



AlphaFold: AF-P19909-F1-v4

Jumper, J et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. Nature (2021).
Fleming J. et al. AlphaFold Protein Structure Database and 3D-Beacons: New Data and Capabilities. Journal of Molecular Biology, (2025)
AlphaFold Data Copyright (2022) DeepMind Technologies Limited.
AlphaFold Data Copyright (2023) DeepMind Technologies Limited.

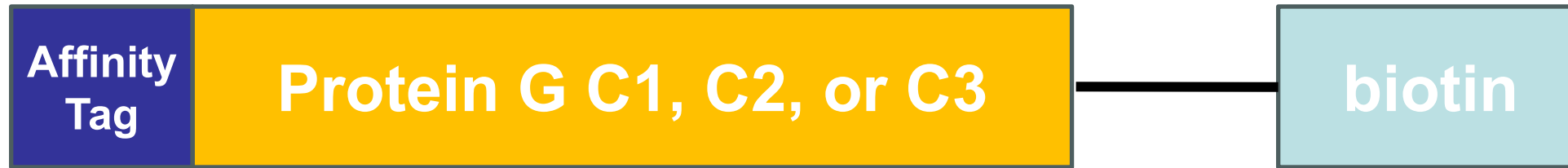
従来技術とその問題点

既に実用化されているものには、プロテインGのアミノ基などを標的とするクロスリンク法があるが、

プロテインG分子の任意の位置でクロスリンクされることに起因して、抗体の配向がそろわない。

抗体分子の低配向は、立体障害による抗原・抗体結合の阻害があると考えられる。

本開発分子



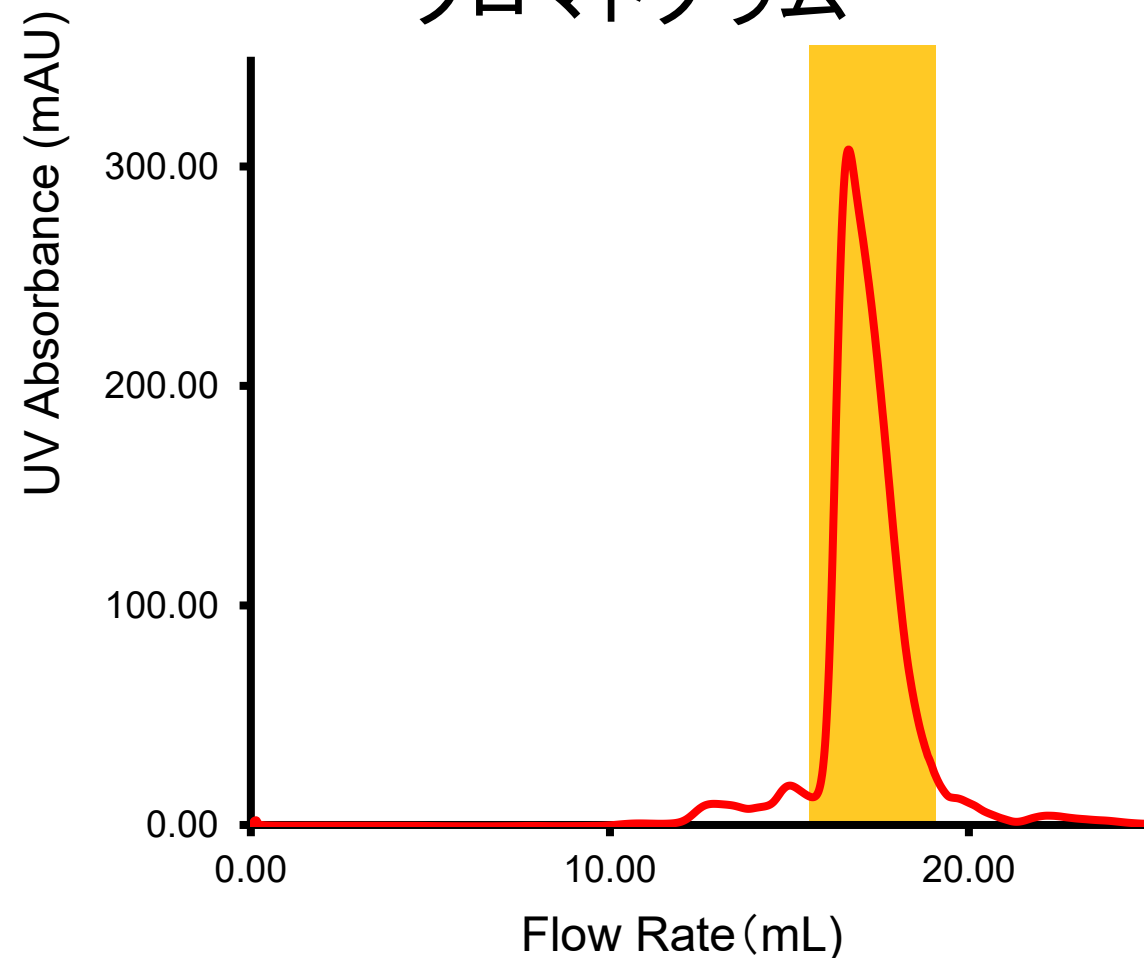
プロテインGの抗体結合ドメイン1つに精製用のタグ、末端にビオチンを導入、大腸菌組換えタンパクとして合成。

抗体重鎖との結合比が1:1

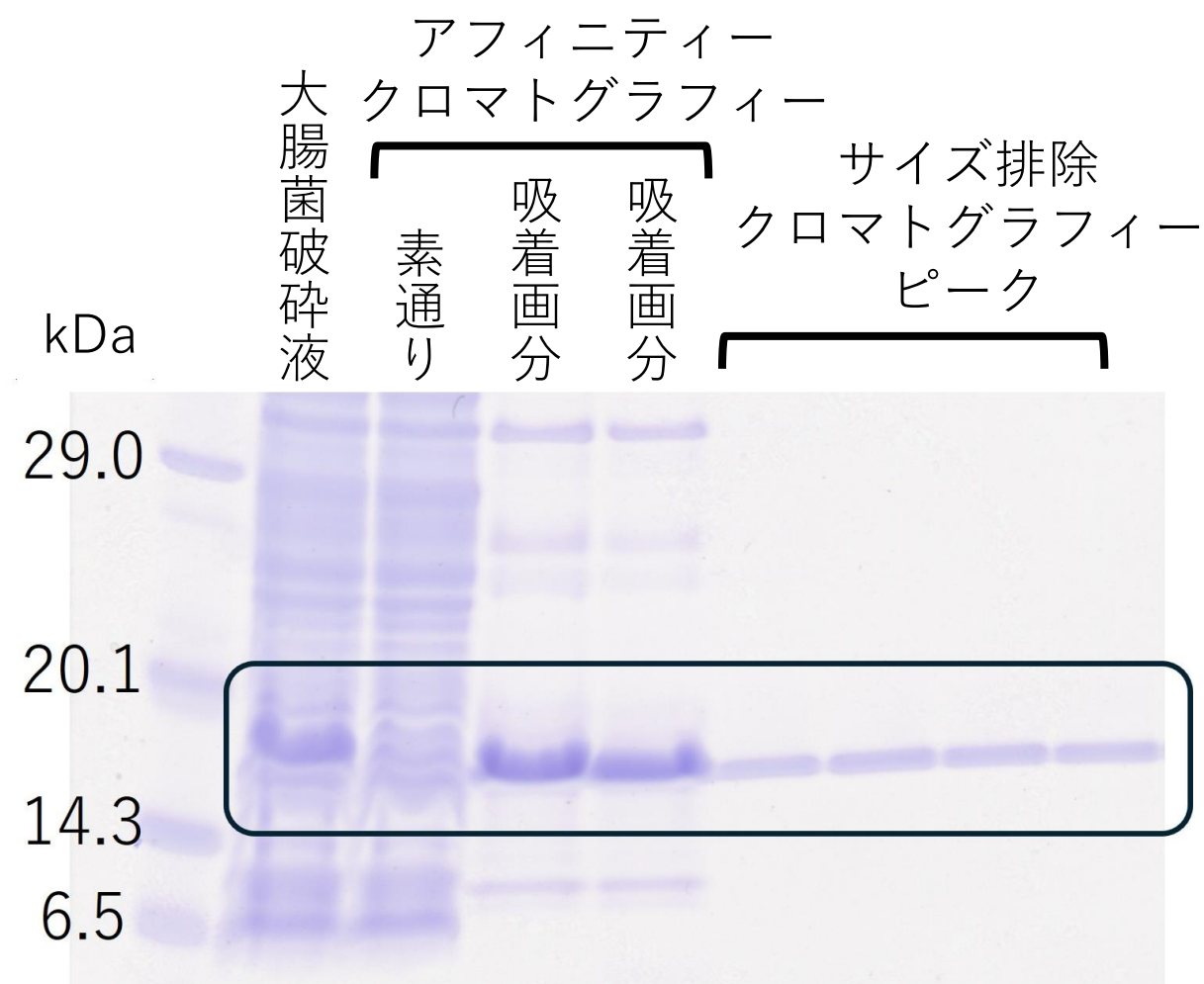
ビオチン・アビジンに対する抗体分子の配向が揃う

本開発分子の調製

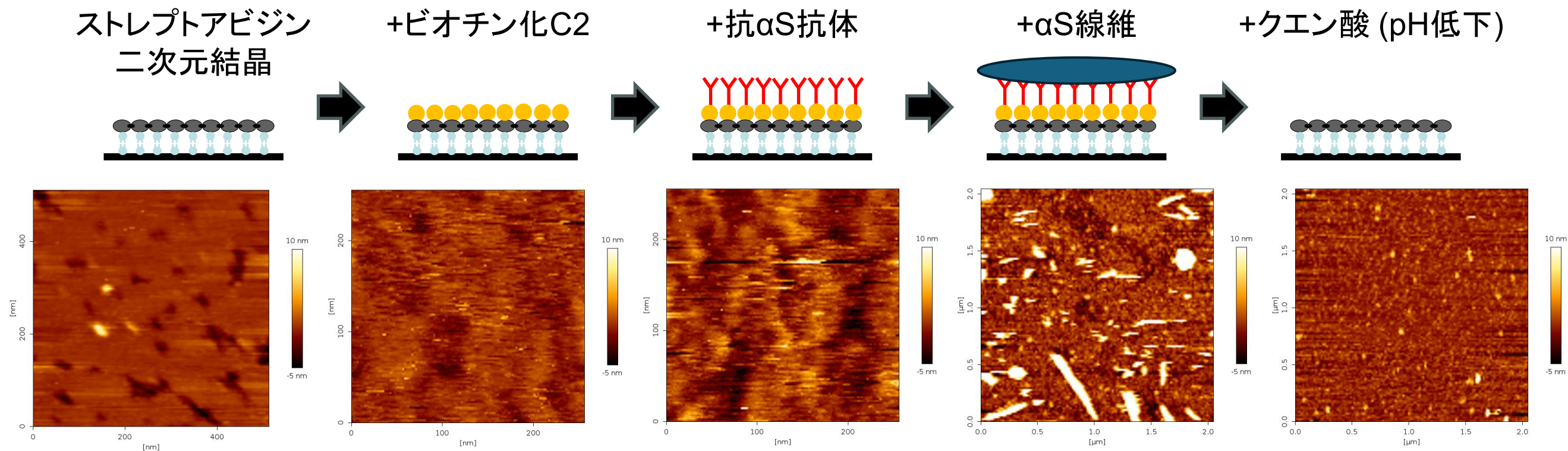
サイズ排除クロマトグラフィーの
クロマトグラム



SDS-PAGE

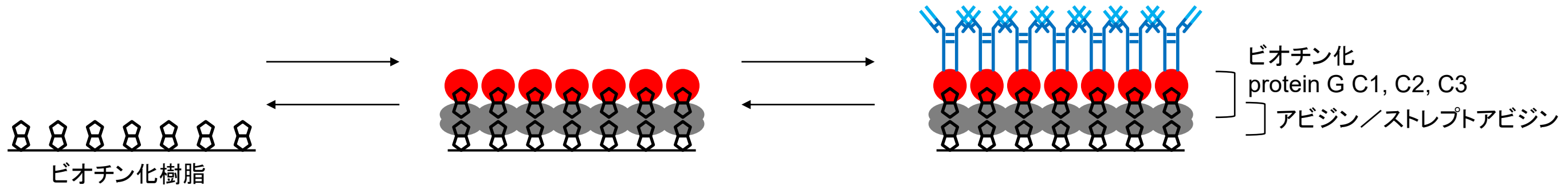


本開発分子の機能の確認



新技術の特徴・従来技術との比較

- 可逆的な固相とタンパク（Protein G抗体結合ドメイン・抗体）の結合により、固相の再利用・保存が可能。



新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、抗体の配向と抗体からプロテインG・ビオチンの分子数比を1:1:1に揃えた。
- 本開発分子が抗原抗体複合体を保持することを示した。
- 本技術の適用により、抗原検出の定量性が向上すると期待される。
- 従来はビオチンの導入官能基や固相へのクロスリンク部位がランダムであったが、配向が整うため、抗体と抗原の結合効率が改善したと考えられる。

想定される用途

- 抗体精製の樹脂の開発
- また、抗体の重鎖・開発タンパク・ビオチンの分子数比が定まっていることから、抗原検出の定量性向上の効果が見られることも期待される。
- したがって、抗原の定量的測定を目的とする機器・試薬キットの開発用途に展開することも可能と思われる。

実用化に向けた課題

- ビオチン化効率の安定化
- 今後、異なるビオチン化方法や高精度のビオチン化効率測定方法で実験データを取得する。
- 実用化に向けて、ビオチン化効率を安定的に90%程度以上まで向上できるように技術を確立する。

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	・分子設計が完了（例：分子設計、配合設計）	
現在	・合成・精製プロセスの実現と機能検証の可視化	サンプル提供
2年後	・ビオチン化効率安定化の進展	サンプル提供
4年後	・大量調製プロセスの確立	試験サービスの実現

企業への期待

- 組換えタンパクの大量生産の技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、抗体医薬を開発中の企業、抗体を用いた検査機器・器具を開発する企業には、本技術の導入が有効と思われる。

企業への貢献、PRポイント

- 固液界面のナノスケール分解能の可視化が可能。
- 本開発タンパクを用いた抗原抗体結合の過程を視覚化することで、抗体医薬開発、抗原検出機器・試薬開発企業に貢献できると考えている。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : Fc領域を含むタンパク質固定化用分子及び抗原の検出方法
- 出願番号 : 特願2025-127813
- 出願人 : 金沢大学
- 発明者 : 中山隆宏、荒井万喜子

お問い合わせ先

金沢大学ティ・エル・オー

T E L 076-264-6115

e-mail info@kutlo.co.jp