

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H01017

研究課題名（和文）先端計測アプローチの統合による抗体の構造動態と機能発現の連関機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the functional mechanisms associated with structural dynamics of antibodies by integration of cutting-edge measurement approaches

研究代表者

加藤 晃一（Kato, Koichi）

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：20211849

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,800,000円

研究成果の概要（和文）：実験計測と計算科学を統合して抗体分子の構造動態と機能発現の連関機構を探索した。これにより、免疫グロブリンG（IgG）のFc領域を修飾する糖鎖がFc受容体（FcR）との結合部位の構造動態を規定し、エフェクター活性に影響を与える仕組みを明らかにすることができた。さらに、抗原認識に伴って活性化するFcRIII結合部位がIgGのFab領域に存在することを突き止めるとともに、脂質膜上の抗原を認識したIgGが自発的に6量体リング構造を形成することで補体成分C1qと相互作用することを明らかにした。一方、血清タンパク質がIgGとFcRIIIとの相互作用を妨げてエフェクター活性を低下させることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた成果は、薬学的応用を視野に入れた抗体の分子構造の設計・改変に重要な指針を与えるものである。すなわち、抗体分子内に張り巡らされたアロステリックネットワークを読み解くことにより、抗体分子に与えた摂動が分子構造の動態に及ぼす影響を予測することができるようになり、抗体の分子改変を効率的に行うことが可能となるものと期待される。さらに本研究の結果は、有効性と安全性を向上させた抗体医薬の設計と応用において、血清タンパク質の相互作用を考慮することの重要性も示している。このように、本研究を通じて、次世代の抗体医薬を開発するうえで重要な知見を数多く得ることができた。

研究成果の概要（英文）：By integrating experimental and computational approaches, we thoroughly investigated the relationship between the conformational dynamics of antibody molecules and their effector functions. This comprehensive exploration provided a profound understanding of how glycans, which modify the Fc region of immunoglobulin G (IgG), govern the conformational dynamics of the binding site with the Fc receptor (FcR), ultimately impacting effector functions. Additionally, we made a significant discovery of a previously unidentified binding site for FcRIII in the Fab region of IgG, which becomes activated upon antigen recognition. Moreover, we demonstrated that IgG molecules recognizing antigens on lipid membranes spontaneously form a hexameric ring structure, facilitating their interaction with the complement component C1q. Conversely, our experimental evidence conclusively showed that serum proteins hinder the interaction between IgG and FcRIII, leading to a decrease in effector activity.

研究分野：構造生物学

キーワード：抗体 動的立体構造 相互作用 Fc受容体 補体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

19世紀末に北里とベーリングによって発見された抗体は、その後の細胞工学と生体分子工学の技術の進展によりモノクローナル抗体さらには完全ヒト抗体として生産することが可能となり、現在では医薬品として、あるいはライフサイエンスの研究ツールとしてなくてはならない存在になっている。抗体の分子構造については解剖学的理解が徹底的に進み、その構造は自由自在に改変が可能であり、抗体の機能はテラーメイドで制御することができるものと現在広く信じられている。しかしながら、今日でも抗体の機能発現の分子メカニズムについては基本的なところで未解明な問題がある。第一に、抗体が異物を抗原として認識した後、その排除を担うエフェクター分子(補体やFc受容体)の動員が惹起される分子機構は依然として不明である。抗体の分子中には、抗原、補体、受容体など様々な分子との相互作用部位が配置されており、しかも、それらの部位の間の働きを連携させる仕組みが存在するはずであるが、その実体は明らかではない。私たちは、抗体分子のダイナミックな構造変化を通じて相互作用部位の間の連関が制御されていると考えている。こうした抗体の柔構造の中には未知の相互作用部位が潜在している可能性もある。

2. 研究の目的

本研究は、3次元構造動態の観点から抗体分子の機能連関の仕組みを明らかにすることを目的とした。その過程で抗体分子中に秘められた新規な相互作用部位を発掘し、抗原認識からエフェクター機能の発動に至る分子機構を解明することを目指した。本研究の第一の目的は、抗体分子中で遠位に存在する部位が機能的に連動する仕組みを解き明かすことである。さらに、抗体が本来機能する場である膜表面や血液中における分子間相互作用の実態解明が本研究のもう一つの目標である。

3. 研究の方法

核磁気共鳴分光、中性子溶液散乱、高速原子間力顕微鏡、質量分析による先端計測と分子動力学(MD)計算をはじめとする理論的アプローチを駆使して、抗体の立体構造動態と相互作用の連関の詳細を明らかにする。本研究で用いる計測手法は膜上や血清中などの不均一系環境下での抗体の動的立体構造および相互作用に関する情報を抽出することができるため、抗体が本来機能する状況での動的構造-機能相関の研究を展開することが可能となる。

4. 研究成果

I. 3次元構造ダイナミクスの観点から抗体の機能連関メカニズムを解明

免疫グロブリンG(IgG)のFc領域について、水中における全原子MDシミュレーションを実施し、X線小角散乱と核磁気共鳴(NMR)の実験計測データと照らし合わせることで、その結果を検証した。これにより、従来の結晶構造解析では得ることが困難であった、水溶液中におけるFcの動的な描像を得ることができた。特に、エフェクター機能の発現に重要な糖鎖の存在に着目してFcの動的構造アンサンブルを精査したところ、フコース残基の有無によってFcの局所構造ダイナミクスが変化し、Fc γ 受容体(Fc γ R)との相互作用に影響を及ぼすことが示された(図1)。このことは、IgGの脱フコシル化によって、Fc γ RIIIaとの相互作用を介した細胞傷害活性の劇的な向上をもたらされる仕組みと関わっているものと考えられる。

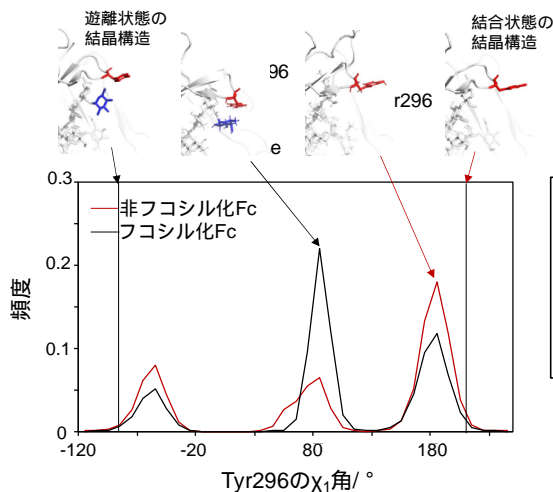


図1: Fcのフコシル化がTyr296の構造ダイナミクスに与える影響
フコシル化Fc(黒)および非フコシル化Fc(赤)のMD計算から得られたコンフォメーションアンサンブルにおけるTyr296の χ_1 二面角の分布のプロット。主要なコンフォメーション状態における典型的なスナップショットを、計算の初期構造の構築に使用したFcの結晶構造およびFc γ RIIIaとの複合体の結晶構造中のFcのコンフォメーションとともに示している。

一方、実験的アプローチによってIgGの3次元構造ダイナミクスを原子レベルで解析するために、安定同位体標識を活用したNMRの技術の高度化を行った。具体的には、抗体医薬のフレ

ームワークとなるヒト IgG1 の Fc 領域を対象に、細胞工学的手法により糖鎖とアミノ酸の生合成経路を改変した培養動物細胞を用いて、フコシル化やガラクトシル化を含む N 型糖鎖構造をコントロールしつつ、効率的に均一安定同位体標識を施した一連の試料を調製した。多次元 NMR 計測により、Fc の各グライコフォームについて糖鎖とポリペプチド鎖に由来するシグナルの観測・帰属を推進し、Fc 領域全域にプローブを設けることで、NMR を用いた原子レベルでの動的構造解析の基盤を整えた。これにより、糖鎖の構造変化が Fc 領域の構造ダイナミクスに糖鎖が及ぼす影響を実験的に精査することが可能となった(図 2)。溶液散乱においては、特に Fc γ R と相互作用している IgG の構造情報を得るために、重水素標識によるコントラストマッチングとサイズ排除クロマトグラフィーを組み合わせることで良質な中性子小角散乱のデータを得ることができた。

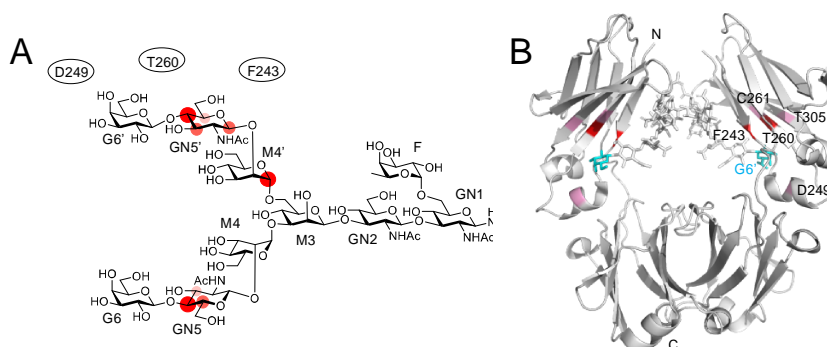


図2: Fc領域の糖鎖-タンパク質間ネットワーク

A. Fc糖鎖の非還元末端ガラクトース残基の除去に伴う糖鎖のNMR信号変化をマッピングした。また、Fcの糖鎖とタンパク質相互作用ネットワークを図示した。B. ガラクトース残基の除去に伴うタンパク質のNMR信号変化をマッピングした。

さらに、MD シミュレーションの結果により得られた構造アンサンブルを包括的に取り扱うアプローチの開発に取り組んだ。その成果として、NMR データと MD シミュレーションの結果を統合して Fc の分子構造中の糖鎖-タンパク質の相互作用ネットワークをとらえる方法論を確立することができた。これまでに得られた実験データとあわせて解釈することで分子内に張り巡らされたアロステリックネットワークを読み解くことが可能となった。これにより、分子に与えた摂動が分子構造動態に及ぼす影響を予測し、実験的に検証することを通じて、抗体の分子改変を効率的に行うための指針を得ることができた。

II. 抗体の分子間相互作用の *in situ* における実態を解明

抗体が実際に機能する場合は、血液などの夾雑環境であり、標的となる細胞の膜の上などの不均一な舞台でもある。本研究では、様々な計測技術を駆使して、抗体のエフェクター機能発動に関わる分子間相互作用の *in situ* における実態解明にアプローチした。まず、Fc γ R が細胞膜上において機能していることを考慮して、C 末端領域を通じて基板上に固定化された Fc γ R を調製し、それらと IgG がダイナミックに相互作用する様子を高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM) を用いてリアルタイムで観察し、定量化することに成功した。その結果、IgG の Fab 領域が Fc γ RIIIa との相互作用に寄与していることが判明した。質量分析による水素-重水素交換実験を通じて Fab の定常領域に Fc γ RIIIa との相互作用部位が存在することを突き止めた(図 3A)。この新規相互作用部位は抗原認識に伴ってコンフォメーション変化をきたし、それにより IgG の受容体親和性が向上することも明らかとなった。これは、抗原認識がエフェクター分子との相互作用の引き金を引くアロステリック制御といえよう。

さらに HS-AFM を用いて、脂質膜上の抗原を認識した IgG が Fc 領域を介してリング状の 6 量体構造を自発的に形成して補体成分 C1q と相互作用することを明らかにし、分子集合を可視化・定量化することに成功した(図 3B)。これは抗体のエフェクター機能発動における古典的会合モデルに変革をもたらす知見である。それに加えて、C μ 1 ドメインを欠落した IgG 変異体を用いた実験により、Fab 領域の中には C1q に対する相互作用部位も隠されていることも明らかにした。

こうして得られた情報に基づいてエフェクター分子との結合能を向上させるための分子設計戦略を検討した。Fc γ R との相互作用に関しては、Fc γ RIII を対象に検討した結果を踏まえて、他のクラスの Fc γ R との親和性を変調させることでエフェクター機能を制御することを目指した IgG 分子の改変に取り組んだ。一方、IgG 分子に隠された C1q との相互作用部位の探索を深め、得られた知見を基に分子改変を実施した。

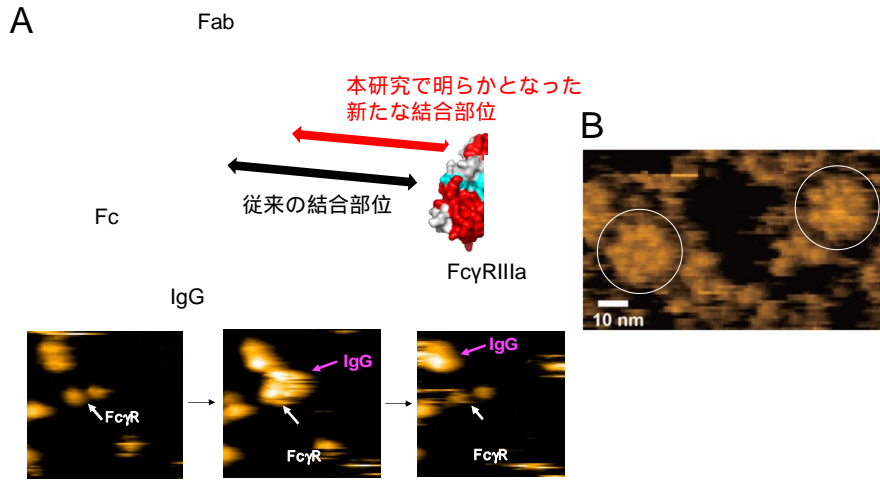


図3: IgG分子中に隠された相互作用部位の探査

A. IgGとFcγRIIIaの相互作用を計測し、FabとFcγRIIIaの新たな相互作用部位を発見した。B. IgGの膜環境上の抗原に対する結合と、それに伴う自発的な6量体形成をリアルタイムで観測することに成功した。

一方、抗体が本来機能する場である血液中における分子間相互作用の実態解明に向けて、リツキシマブと血清成分の相互作用の実態解明を行った。その結果、ヒト血清アルブミン (HSA) とプール血清ポリクローナル IgG の Fab フラグメントは、リツキシマブが介在する ADCC を有意に損なうことが判明した(図 4A)。NMR 計測により、HSA がリツキシマブの Fab および Fc 領域、さらに FcγRIII の細胞外領域と相互作用することが明らかとなった(図 4A)。特に、HAS は正電荷を持つタンパク質領域に相互作用することが示唆された。HSA の効果に比べればかなり小さいが、ポリクローナル IgG-Fab はリツキシマブ-Fc と特異的に相互作用した。血清タンパク質の相互作用は Fc 表面を広く覆っていることが示され、様々な FcγR を介したエフェクター機能や体内動態に対する汎阻害剤として作用する可能性がある。この結果は、有効性と安全性を向上させた抗体医薬の設計と応用において、血清タンパク質の相互作用を考慮することの重要性を示すものである。

このように、本研究を通じて、次世代の抗体医薬を開発するうえで重要な知見を数多く得ることができた。

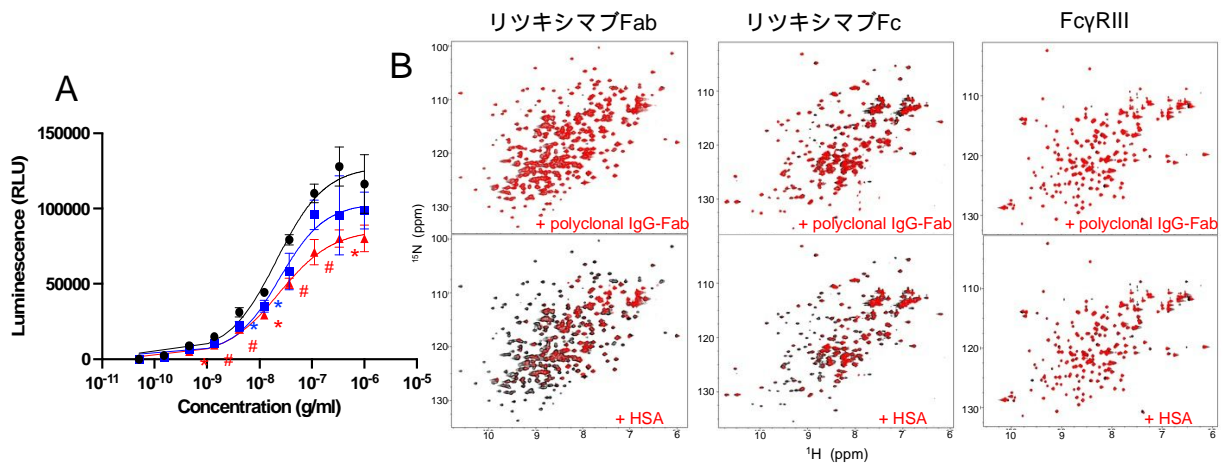


図4: 血清成分がリツキシマブのADCC活性に与える影響

A. 血清成分の存在によるADCC活性の減弱。リツキシマブのみ(黒)、ポリクローナルIgGのFab(青)、HSA(赤)の存在下で活性を評価した。B. NMRを用いてリツキシマブのFab、FcおよびFcγRIIIと血清成分の相互作用を評価した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yamaguchi Yuki, Wakaizumi Natsumi, Irisa Mine, Maruno Takahiro, Shimada Mari, Shintani Koya, Nishiumi Haruka, Yogo Rina, Yanaka Saeko, Higo Daisuke, Torisu Tetsuo, Kato Koichi, Uchiyama Susumu	4. 巻 14
2. 論文標題 The Fab portion of immunoglobulin G has sites in the CL domain that interact with Fc gamma receptor IIIa	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 mAbs	6. 最初と最後の頁 e2038531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19420862.2022.2038531	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yanaka Saeko, Yagi Hirokazu, Yogo Rina, Onitsuka Masayoshi, Kato Koichi	4. 巻 76
2. 論文標題 Glutamine-free mammalian expression of recombinant glycoproteins with uniform isotope labeling: an application for NMR analysis of pharmaceutically relevant Fc glycoforms of human immunoglobulin G1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biomolecular NMR	6. 最初と最後の頁 17~22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10858-021-00387-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanaka Saeko, Nishiguchi Shigetaka, Yogo Rina, Watanabe Hiroki, Shen Jiana, Yagi Hirokazu, Uchihashi Takayuki, Kato Koichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Quantitative Visualization of the Interaction between Complement Component C1 and Immunoglobulin G: The Effect of CH1 Domain Deletion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2090~2090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23042090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Tokio, Yagi Hirokazu, Yanaka Saeko, Yamaguchi Takumi, Kato Koichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Comprehensive characterization of oligosaccharide conformational ensembles with conformer classification by free-energy landscape <i>via</i> reproductive kernel Hilbert space	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 9753~9760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CP06448C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yagi Hirokazu, Yanaka Saeko, Yogo Rina, Ikeda Akari, Onitsuka Masayoshi, Yamazaki Toshio, Kato Tatsuya, Park Enoch Y., Yokoyama Jun, Kato Koichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Silkworm Pupae Function as Efficient Producers of Recombinant Glycoproteins with Stable-Isotope Labeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1482 ~ 1482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10111482	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yanaka Saeko, Yamaguchi Yoshiki, Takizawa Takeshi, Miyanoiri Yohei, Yogo Rina, Shimada Ichio, Kato Koichi	4. 巻 15
2. 論文標題 NMR assignments of the N-glycans of the Fc fragment of mouse immunoglobulin G2b glycoprotein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecular NMR Assignments	6. 最初と最後の頁 187 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12104-020-10004-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanaka Saeko, Yogo Rina, Kato Koichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Biophysical characterization of dynamic structures of immunoglobulin G	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Reviews	6. 最初と最後の頁 637 ~ 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12551-020-00698-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 谷中冴子、加藤晃一	4. 巻 75
2. 論文標題 複雑な糖鎖のコンフォメーション空間の探査と改変 計算と実験の統合によるアプローチ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 化学	6. 最初と最後の頁 30 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Nobuhiro, Yogo Rina, Yanaka Saeko, Martel Anne, Porcar Lionel, Morishima Ken, Inoue Rintaro, Tominaga Taiki, Arimori Takao, Takagi Junichi, Sugiyama Masaaki, Kato Koichi	4. 巻 ---
2. 論文標題 A feasibility study of inverse contrast-matching small-angle neutron scattering method combined with size exclusion chromatography using antibody interactions as model systems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 ---
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yanaka Saeko, Yogo Rina, Watanabe Hiroki, Taniguchi Yuki, Satoh Tadashi, Komura Naoko, Ando Hiromune, Yagi Hirokazu, Yuki Nobuhiro, Uchihashi Takayuki, Kato Koichi	4. 巻 21
2. 論文標題 On-Membrane Dynamic Interplay between Anti-GM1 IgG Antibodies and Complement Component C1q	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 147 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21010147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Brinson Robert G et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Enabling adoption of 2D-NMR for the higher order structure assessment of monoclonal antibody therapeutics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 mAbs	6. 最初と最後の頁 94 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19420862.2018.1544454	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yanaka Saeko, Yogo Rina, Inoue Rintaro, Sugiyama Masaaki, Itoh Satoru G., Okumura Hisashi, Miyanoiri Yohei, Yagi Hirokazu, Satoh Tadashi, Yamaguchi Takumi, Kato Koichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Dynamic Views of the Fc Region of Immunoglobulin G Provided by Experimental and Computational Observations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antibodies	6. 最初と最後の頁 39 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antib8030039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yogo Rina, Yamaguchi Yuki, Watanabe Hiroki, Yagi Hirokazu, Satoh Tadashi, Nakanishi Mahito, Onitsuka Masayoshi, Omasa Takeshi, Shimada Mari, Maruno Takahiro, Torisu Tetsuo, Watanabe Shio, Higo Daisuke, Uchihashi Takayuki, Yanaka Saeko, Uchiyama Susumu, Kato Koichi	4. 巻 9
2. 論文標題 The Fab portion of immunoglobulin G contributes to its binding to Fc receptor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48323-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Rintaro, Nakagawa Tatsuo, Morishima Ken, Sato Nobuhiro, Okuda Aya, Urade Reiko, Yogo Rina, Yanaka Saeko, Yagi-Utsumi Maho, Kato Koichi, Omoto Kazuki, Ito Kazuki, Sugiyama Masaaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Newly developed Laboratory-based Size exclusion chromatography Small-angle x-ray scattering System (La-SSS)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48911-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 De Leoz Maria Lorna A. et al.	4. 巻 19
2. 論文標題 NIST Interlaboratory Study on Glycosylation Analysis of Monoclonal Antibodies: Comparison of Results from Diverse Analytical Methods	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular & Cellular Proteomics	6. 最初と最後の頁 11 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/mcp.RA119.001677	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 加藤晃一, 與語理那	4. 巻 -
2. 論文標題 抗体に秘められた結合部位の発見 免疫分子の働く姿をリアルタイムで観測!	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 academist Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計35件（うち招待講演 19件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 Koichi Kato, Saeko Yanaka, Tokio Watanabe, Tatsuya Suzuki, Rina Yogo, Tadashi Satoh, Takumi Yamaguchi, Hirokazu Yagi
2. 発表標題 Dynamic Views of Oligosaccharides and Glycoproteins Provided by Experimental and Computational Observations
3. 学会等名 3rd Australasian Glycoscience Symposium (3rd AGS)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saeko Yanaka, Rina Yogo, Hirokazu Yagi, Koichi Kato
2. 発表標題 Stable isotope-assisted NMR analysis of dynamics and interactions of the Fc region of immunoglobulin G as glycoprotein
3. 学会等名 ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷中冴子
2. 発表標題 抗体の3次元構造ダイナミクスと相互作用のダイナミクスをみる
3. 学会等名 PPF2020/2021 第18回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷中冴子
2. 発表標題 真核生物における安定同位体標識法
3. 学会等名 第21回若手NMR研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takumi Yamaguchi、Tokio Watanabe、Hirokazu Yagi、Saeko Yanaka、Koichi Kato
2. 発表標題 Comprehensive characterization of oligosaccharide dynamical conformations by a kernel method in conjunction with graph theoretical techniques
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沈佳娜、谷中冴子、西口茂孝、内橋貴之、加藤晃一
2. 発表標題 抗体分子に隠された補体第一成分の相互作用部位の探査
3. 学会等名 令和3年度 生物物理学会中部支部講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Saeko Yanaka, Rina Yogo, Hirokazu Yagi, and Koichi Kato
2. 発表標題 Impacts of the N-glycan variation of antibodies on their dynamic structures of functional relevance
3. 学会等名 第58回 日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Saeko Yanaka
2. 発表標題 Investigation of possible alteration in protein glycosylation during estrous cycle
3. 学会等名 第3回 ExCELLSシンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤信浩, 與語理那, 谷中冴子, Anne Martel, Lionel Porcar, 守島 健, 井上倫太郎, 富永大輝, 有森貴夫, 高木淳一, 杉山正明, 加藤晃一
2. 発表標題 SEC-iCM-SANSによる抗体分子の精密構造解析
3. 学会等名 2020年度量子ビームサイエンスフェスタ 第12回MLFシンポジウム、第38回PFシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷中冴子
2. 発表標題 抗体の3次元構造と相互作用のダイナミクスを解明する方法の開発と抗体の高機能化への展開
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 與語理那, 谷中冴子, 矢木宏和, 加藤晃一
2. 発表標題 血清環境における抗体の分子間相互作用と機能の解明
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷中冴子, 與語理那, 矢木宏和, 伊藤 暁, 奥村久士, 山口拓実, 加藤晃一
2. 発表標題 IgGのフコシル化によるFcのダイナミクスの変化がFc 受容体との相互作用に及ぼす影響
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会、第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Kato
2. 発表標題 Experimental and Computational Approaches for Elucidating Glycofunctional Mechanisms
3. 学会等名 The 23rd International Annual Symposium on Computational Science and Engineering: Expanding Your Mind (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Kato, Tatsuya Suzuki, Rina Yogo, Maho Yagi-Utsumi, Hirokazu Yagi, Tadashi Satoh, Takumi Yamaguchi, and Saeko Yanaka
2. 発表標題 NMR characterization of dynamic conformations and interactions of functional oligosaccharides and antibody glycoproteins
3. 学会等名 8th Asia-Pacific NMR Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saeko Yanaka, Rina Yogo, Rintaro Inoue, Masaaki Sugiyama, Satoru G. Itoh, Hisashi Okumura, Yohei Miyanoiri, Hirokazu Yagi, Tadashi Satoh, Takumi Yamaguchi and Koichi Kato
2. 発表標題 Dynamic Views of the Fc Portion of Immunoglobulin G Provided by Experimental and Computational Observations
3. 学会等名 Frontier Bioorganization Forum 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 與語理那, 谷中冴子, 矢木宏和, 加藤晃一
2. 発表標題 安定同位体標識を利用したNMRによる抗体の動的構造解析
3. 学会等名 第20回 若手NMR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤晃一
2. 発表標題 令和初めての夏に想う、抗体のNMRから学んだこと
3. 学会等名 第20回若手NMR研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川光貴，矢木宏和，田嶋優子，妹尾勇弥，池田和貴，加藤晃一，竹内英之，岡島徹也
2. 発表標題 構造学的なアプローチによる細胞外O-GlcNAc修飾の分子機能解析
3. 学会等名 第38回 日本糖質学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷中冴子
2. 発表標題 抗体の構造研究から学ぶ、研究者ってどんな職業？
3. 学会等名 中高生のための未来教室 ホンネで語るライフサイエンスの道！（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Kato, Rina Yogo, Hirokazu Yagi, and Saeko Yanaka
2. 発表標題 Dynamic Views of Structures and Interactions of Antibodies
3. 学会等名 The 10th Toyota RIKEN International Workshop on Science of Life Phenomena Woven by Water and Biomolecules（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saeko Yanaka
2. 発表標題 Experimental and computational observations of the dynamics of the Fc region of immunoglobulin G
3. 学会等名 Satellite meeting for PF Workshop “Marriage of Computational and Experimental Techniques for Solution Small-angle Scattering” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 與語理那
2. 発表標題 IgGとFc受容体の相互作用におけるFab領域の新規結合部位の同定
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saeko Yanaka, Rina Yogo, Hirokazu Yagi, and Koichi Kato
2. 発表標題 Dynamic structures and interactions of antibodies under physiologically relevant conditions
3. 学会等名 第57回 日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Kato
2. 発表標題 Lessons Learned from Antibody NMR
3. 学会等名 The 58th Annual Meeting of the Nuclear Magnetic Resonance Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Saeko Yanaka, Rina Yogo, Hiroki Watanabe, Satoru G. Itoh, Hirokazu Yagi, Susumu Uchiyama, Hisashi Okumura, Takayuki Uchihashi, Koichi Kato
2. 発表標題	Observation of dynamical orchestration of antibodies
3. 学会等名	The 2nd ExCELLS symposium
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	谷中冴子, 與語理那, 矢木宏和, 加藤晃一
2. 発表標題	安定同位体標識を利用したNMRによる抗体の「品質」の解析
3. 学会等名	第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	山口祐希, 與語理那, 矢木宏和, 佐藤匡史, 中西真人, 嶋田麻里, 丸野孝浩, 鳥巢哲生, 渡邊史生, 肥後大輔, 谷中冴子, 加藤晃一, 内山 進
2. 発表標題	HDX-MSによる抗体とFc受容体の相互作用解析
3. 学会等名	第42回 日本分子物学会年会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Saeko Yanaka, Rina Yogo, Hirokazu Yagi, Koichi Kato
2. 発表標題	Multifaceted observation of conformational dynamics and interactions of antibodies
3. 学会等名	ABA APPA & TBS Join Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 Koichi Kato, Rina Yogo, Hirokazu Yagi, and Saeko Yanaka
2. 発表標題 NMR approaches for the evaluation and advancement of antibody therapeutics
3. 学会等名 29th ICMRBS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Saeko Yanaka, Koichi Kato
2. 発表標題 Integrative approach for the observation of conformational dynamics and interactions of antibodies
3. 学会等名 The 7th International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤晃一, 谷中冴子
2. 発表標題 抗体の高次構造と相互作用のダイナミクス
3. 学会等名 第1回 日本抗体学会設立記念学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koichi Kato
2. 発表標題 Subsequent developments of the project on dynamical ordering of biomolecular systems for creation of integrated functions From Antibody NMR to Integrative Glycoscience Exploring the Structural Dynamics and Interactions of Antibodies: A Multidisciplinary Approach Koichi Kato Saeko Yanaka, Rina Yogo, Hirokazu Yagi, and Koichi Kato
3. 学会等名 iNANO-IMS-ExCELLS Interdisciplinary Nanoscience Joint Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koichi Kato
2. 発表標題 From Antibody NMR to Integrative Glycoscience
3. 学会等名 20th IPR Retreat (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Saeko Yanaka, Rina Yogo, Hirokazu Yagi, and Koichi Kato
2. 発表標題 Exploring the Structural Dynamics and Interactions of Antibodies: A Multidisciplinary Approach
3. 学会等名 Symposium on Frontier Research for Disease-related Proteins and 2023 Korea-Japan Joint Meeting for Molecular Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Saeko Yanaka, Koichi Kato
2. 発表標題 Investigation of conformational dynamics and interactions of antibodies towards their functional improvement
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Hirokazu Yagi, Saeko Yanaka, Koichi Kato	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier (Oxford)	5. 総ページ数 -
3. 書名 Comprehensive Glycoscience, 2nd edition (J. Barchi ed.)	

1. 著者名 浅井章良 他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 情報機構	5. 総ページ数 278
3. 書名 医薬品開発における創薬スクリーニング関連技術開発	

1. 著者名 北島 健、佐藤 ちひろ、門松 健治、加藤 晃一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 名古屋大学出版会	5. 総ページ数 306
3. 書名 糖鎖生物学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>EurekaAlert! https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2020-01/nion-aga010620.php 免疫学の常識を覆す！抗体と受容体の新たな結合部位の発見 http://www.excellis.orion.ac.jp/pr/20190816pr.html</p>
--

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	矢木 真穂 (Yagi-Utsumi Maho) (40608999)	大学共同利用機関法人自然科学研究機構 (新分野創成センター、アストロバイオロジーセンター、生命創成探究・生命創成探究センター・准教授 (兼任)) (82675)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	谷中 冴子 (Yanaka Saeko) (80722777)	分子科学研究所・生命・錯体分子科学研究領域・准教授（兼 任） (63903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
フランス	Institut Laue-Langevin			
米国	NIST	Boston University School of Medicine	University of Georgia	他46機関
ドイツ	Max Planck Institute	University of Hamburg	University of Tuebingen	他6機関
英国	NIBSC	Ludger Limited	AstraZeneca	他2機関
フランス	Centre d'Immunologie Pierre Fabre	Proteodynamics	University of Strasbo	
中国	Institute of Computing Technology	Institute of Biophysics		