

学位論文審査結果の要旨

専攻名	材料科学 専攻	氏名	磯崎 勇志
学位論文題目	レセプター特異的立体構造認識モノクローナル抗体作製技術の創製とその医工応用		
主査・副査	主査	教授 湊元 幹太	㊟
	副査	教授 北川 敏一	㊟
	副査	教授 宮本 啓一	㊟
<p>審査結果の要旨</p> <p>本論文は、ハイブリドーマテクノロジー「立体構造特異的ターゲティング(Stereospecific targeting; SST)法」に基づき、Gタンパク質共役受容体(GPCR)の1つであるヒト副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体(huCRHR1)に対する立体構造特異的モノクローナル抗体(ssmAb)の効率的作製技術の創製とその医工応用を目的としたものである。具体的には、申請者筆頭執筆の査読のある原著論文2編の内容で主に構成され、①ヒトのGタンパク質共役受容体(GPCR)の1種であるCRH(コルチコトロピン放出ホルモン)受容体をモデル抗原として、抗原遺伝子によるDNA免疫技術と、抗原発現ミエローマ細胞と目的B細胞との選択的細胞融合技術の組合せにより、膜受容体抗原に対する立体構造認識モノクローナル抗体作製を可能とする新技術(立体構造特異的ターゲティング(SST)法)を開発したこと、②本技術で作製したモノクローナル抗体の特性を詳細に評価し立体構造認識の可能性を示したこと、③抗体医薬等、応用面で有用となるIgG型抗体を申請者開発の方法で効率的に取得しうる操作を提案したこと、を論じている。</p> <p>特に、SST法に要するhuCRHR1発現組換えミエローマ細胞、および立体構造特異性認識評価に用いるhuCRHR1発現組換えCHO-K1細胞を作出、ssmAb作製と評価に供して、最終的に3種類の精製ssmAb(C7-E3、C7-G1、C7-H6)の作製に成功、IgG2aタイプと新規に決定した。そして生細胞免疫蛍光染色法、ウェスタンブロッティング法、4%パラホルムアルデヒド処理細胞の免疫蛍光染色法およびフローサイトメトリー解析などの解析により変性または部分変性抗原に対する親和性の低下とssmAbの立体構造特異性を明瞭に示した。</p> <p>また、SST法の有用性を高めるべくDNA免疫ステップに着目し、免疫回数4回、細胞免疫1回、免疫期間3~4ヶ月を、高特異性・親和性のIgGタイプssmAbが選択的に作製される好適条件として提案した。さらに、立体構造特異性発現機構をエピトープ情報の解析から考察を深めている。</p> <p>本論文はハイブリドーマテクノロジーに基づいたssmAb作製技術を確立するもので新規性・独創性が高い。抗体ベース分子標的治療薬の次世代作製技術基盤を提供できると期待される。</p> <p>公聴会質疑応答及び最終試問では、申請者から本論文の新規性・独創性について、科学的・学術的観点から適切に説明され、また、予備審査時の指摘事項に十分な対応がなされており、学位論文としての妥当性を審査委員全員で合意できたことから、本論文が博士学位論文に値すると判断した。</p>			