

抗がん剤の作用メカニズムの「鍵」を 原子レベルで解明

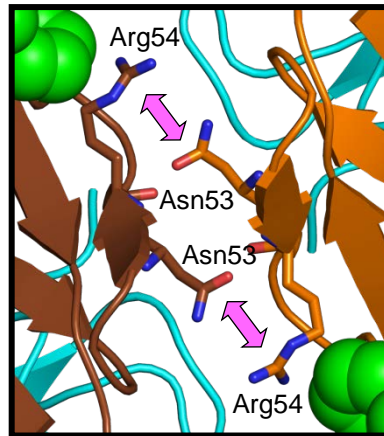
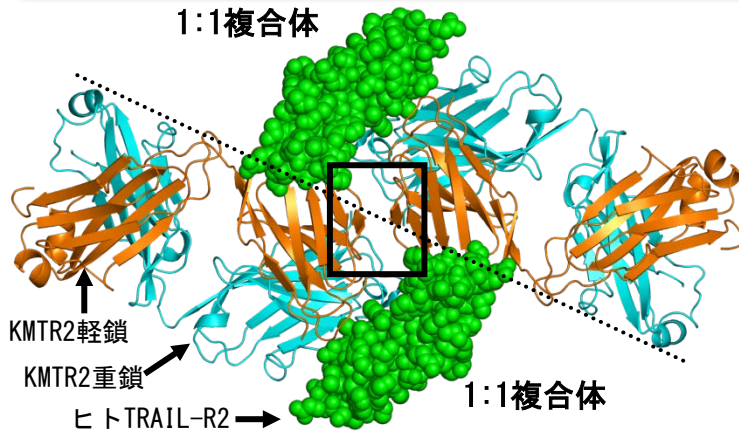
— より効果の高い抗がん剤の開発に繋がると期待 —



がん細胞に特異的に細胞死を誘導する抗体「KMTR2」の立体構造をヒトの細胞表面にあるタンパク質「TRAIL-R2」との複合体状態で解明

抗体が作用するメカニズムの「鍵」となる基本単位

1:1複合体



結晶中に見出した抗体(KMTR2)とタンパク質(ヒトTRAIL-R2)の2:2複合体

1:1複合体は結晶中の規則性に基づいて点線を境に向かい合って2量体を形成している

2:2複合体形成に重要な抗体間の認識
(左図の四角内の拡大図)

KMTR2軽鎖中のAsn53とArg54
がお互いを認識しあっている

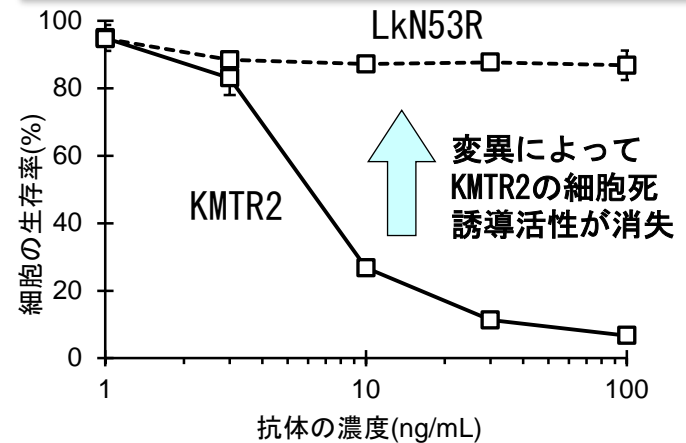
この2:2複合体形成が
細胞死誘導の「鍵」?
「仮説」

2:2複合体形成を阻害する変異体:
Asn53をArg53に置換 (LkN53R)
を作製

様々な検証により、この
2:2複合体が細胞死誘導
に必須であることを
「実証」

がん細胞の表面で抗体がこの「鍵」により、がん細胞の表面でタンパク質を高度に会合して細胞死を誘導するメカニズムを世界で初めて解明

様々な検証の一例 (細胞死誘導活性)



がん細胞の細胞死誘導活性の比較

抗体の濃度に応じて、KMTR2では細胞の生存率は減少するが、変異体LkN53Rでは下がらない

より効果の高い抗がん剤の
開発に繋がると期待