



*Daiichi College of Pharmaceutical Sciences
22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka 815-8511, Japan*



免疫学講義 第3回

平成19年10月17日(水)

担当： 荒牧弘範

朝日新聞 朝刊 平成19年10月9日(火)

ノーベル医学生理学賞

ES細胞研究の3氏

スウェーデンのカロリンスカ医科大学は8日、今年のノーベル医学生理学賞をマリオ・カベッキ、米ユタ大教授(70)、マーチン・エバンス英カーディフ大教授(66)、オリバー・スミシース米ノースカロライナ大教授(82)の3氏に贈ると発表した。

あらゆる細胞や組織になることができるマウスの胚性幹(E₃)細胞を使って特定の遺伝子进行操作したモデル動物を作り出し、さまざまな病気の原因解明などに貢献した業績が評価された。

26面に関係記事
賞金は1千万円(約1億8千万円)で3氏で分ける。授賞式は12月10日、ストックホルムで開かれる。

遺伝子の病気関与 検証

竹市雅俊・理化学研究所神戸研究所所長の話
ノックアウトマウスができたことで、動物の遺伝子の複雑な役割を知ることができるようになった。人間の病気にどの遺

伝子が関与しているか、といったことがマウスで検証できるようになったことも意味が大きい。ES細胞は再生医学にも道を開いた。いずれも画期的で偉大な技術だ。

エバンス教授は、分裂が進んだ受精卵から取り出した細胞を特殊な方法で培養し、ES細胞を作り出す方法を見つけた。カベッキ教授とスミシース教授は、標的とする遺伝子进行操作できる手法を確立。89年に、これらの技術を組み合わせ、特定の遺伝子の働きを失わせたノックアウトマウスができた。



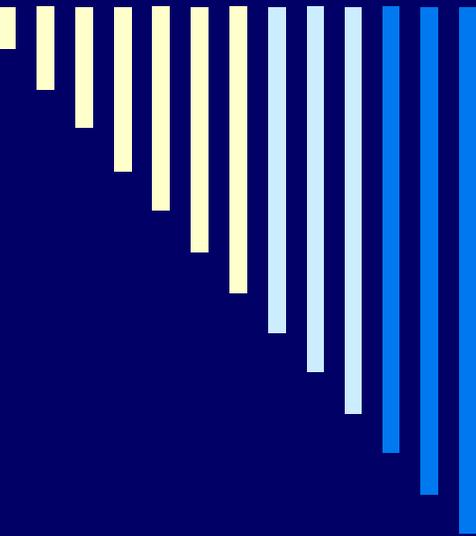
血圧など500種以上のモデルマウスが作られ、様々な病気と遺伝子との関連を調べる研究が、世界中で飛躍的に進んだ。3氏は01年に共同でラスカー賞も受けている。

ES細胞は98年に人間でも作り出されており、将来、再生医療、移植医療を大きく発展させると期待されている。

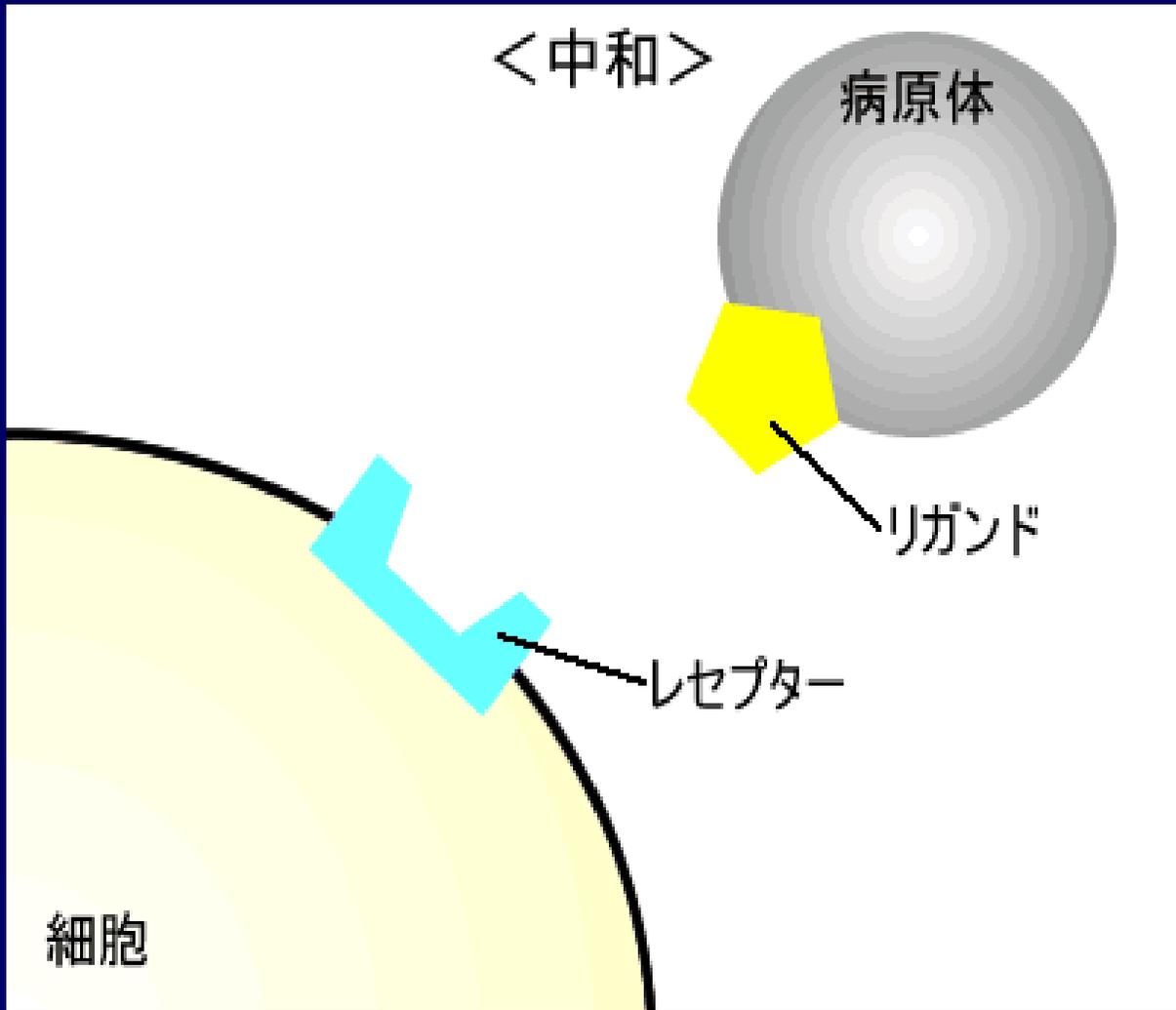
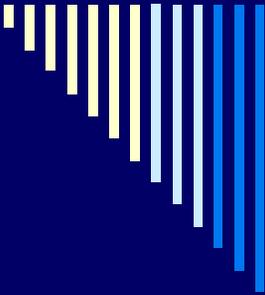
マリオ・カベッキ氏
37年イタリ
ア生まれ。
67年米ハー
バード大で
博士号取得。現在、米ユ
タ大教授。96年に京都
賞。

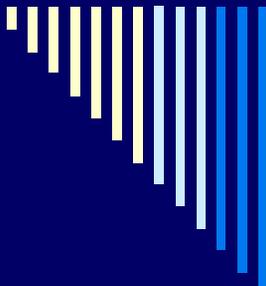
マーチン・エバンス氏
41年英国
生まれ。69
年英ロン
ドン大で博士
号取得。現在、英カーデ
イフ大教授。

オリバー・スミシース
氏 25年英
国生まれ。
51年英オッ
クスフォード大で博士号取得。現在、米ノースカロライナ大教授。



抗原·抗体·補体





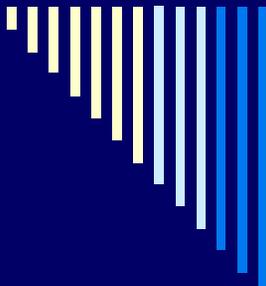
1. 抗原と抗体

□ 抗原

- タンパク質
- 合成ペプチド
- 多糖類
- 脂質
- 核酸
- 薬



□ 抗体



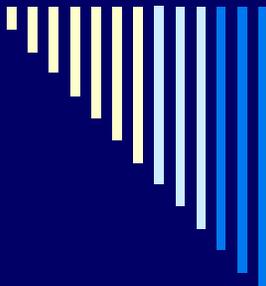
A. 抗原

□ 完全抗原

- 抗体誘導(免疫原性)
- 産生された抗体に結合(免疫反応性)

□ 不完全抗原(ハプテン)

- 産生された抗体に結合(免疫反応性)
-



不完全抗原 (ハプテン)

- 低分子の化学物質
 - 脂質
 - 核酸
-

ハプテンに対して抗体作製

- ハプテンに高分子物質を担体(キャリアー)として結合させると、完全抗原となる。



薬剤師国家試験問題

ハプテンとは、通常低分子量の物質で、単独では抗体を産生させる能力(抗原性)はないが、たんぱく質などの高分子と結合した場合に抗原性を示す物質をいう。(85-31)

表 1-1 抗原の種類

	免疫原性	抗原性	備考
完全抗原	あり	あり	タンパク質
不完全抗原 (ハプテン)	なし	あり	生体内でタンパク質と共有結合 することで免疫原性を獲得 低分子化合物 (薬など)

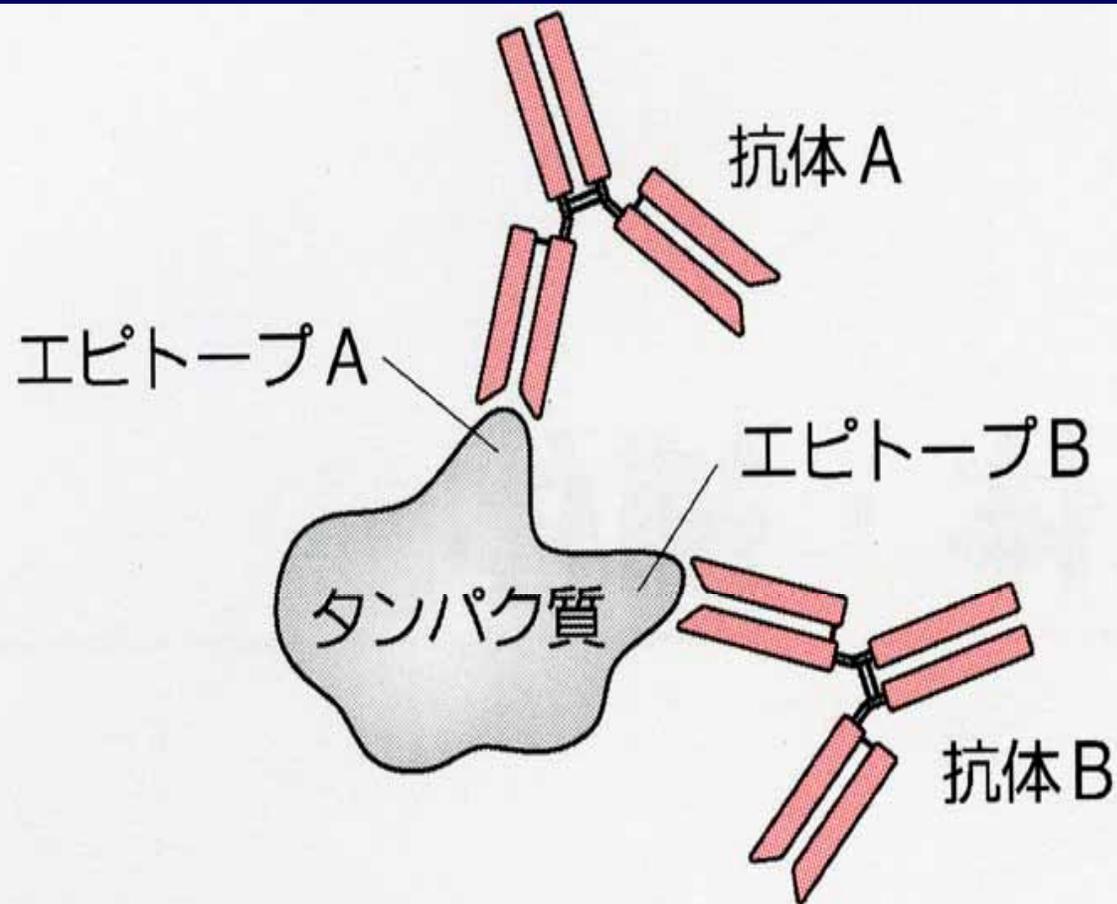


図 1-1 タンパク質抗原への抗体の結合の概念図

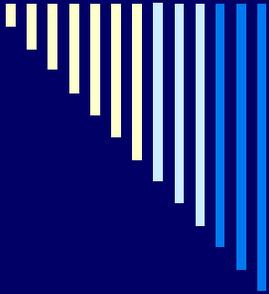


図 1-2 抗原タンパク質と抗体 (Fab) との X 線結晶解析
抗原は灰色, Fab は赤で示している.

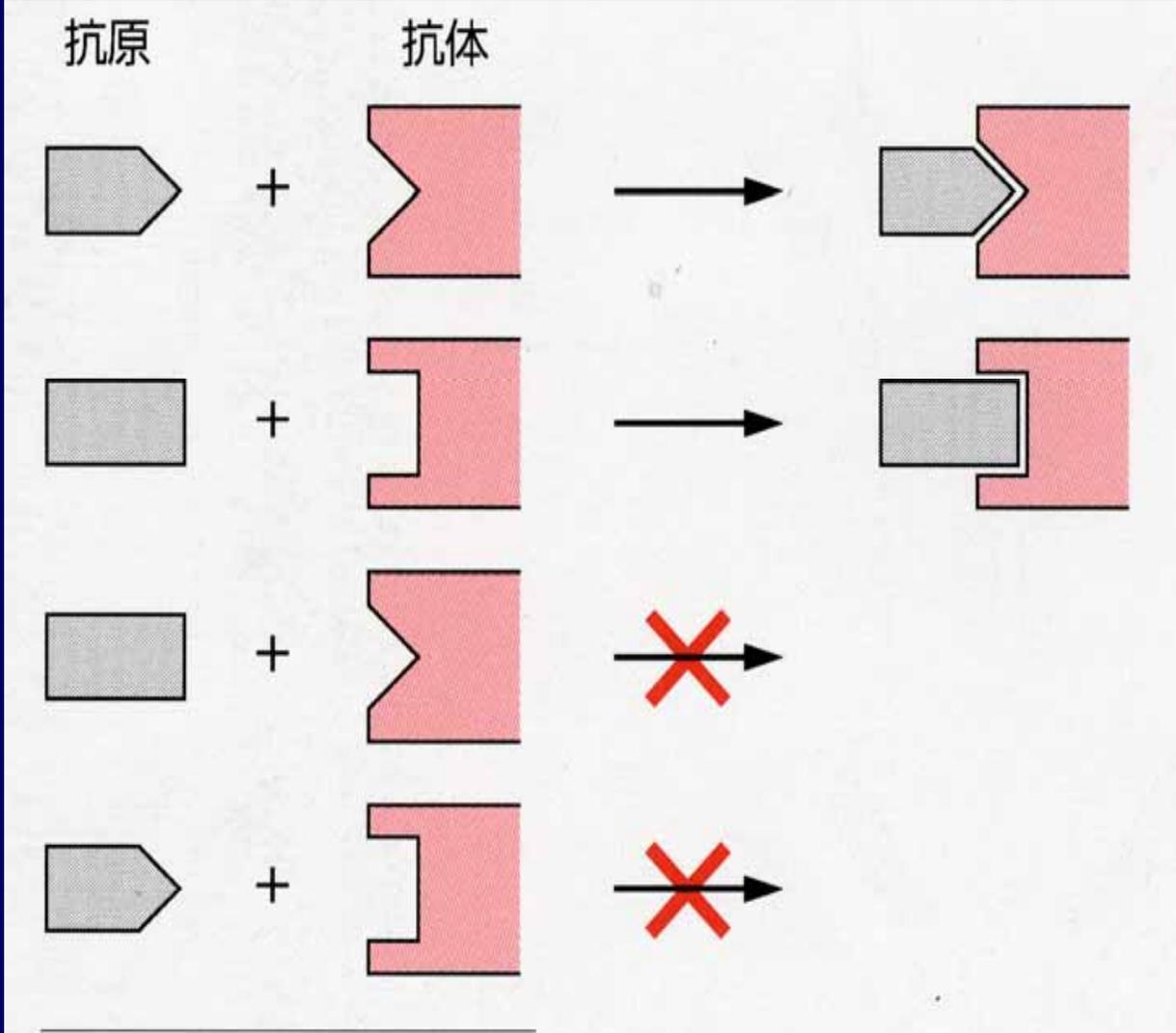
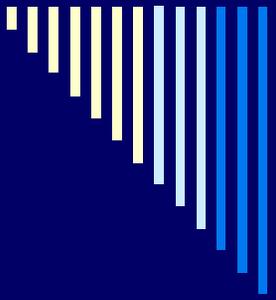
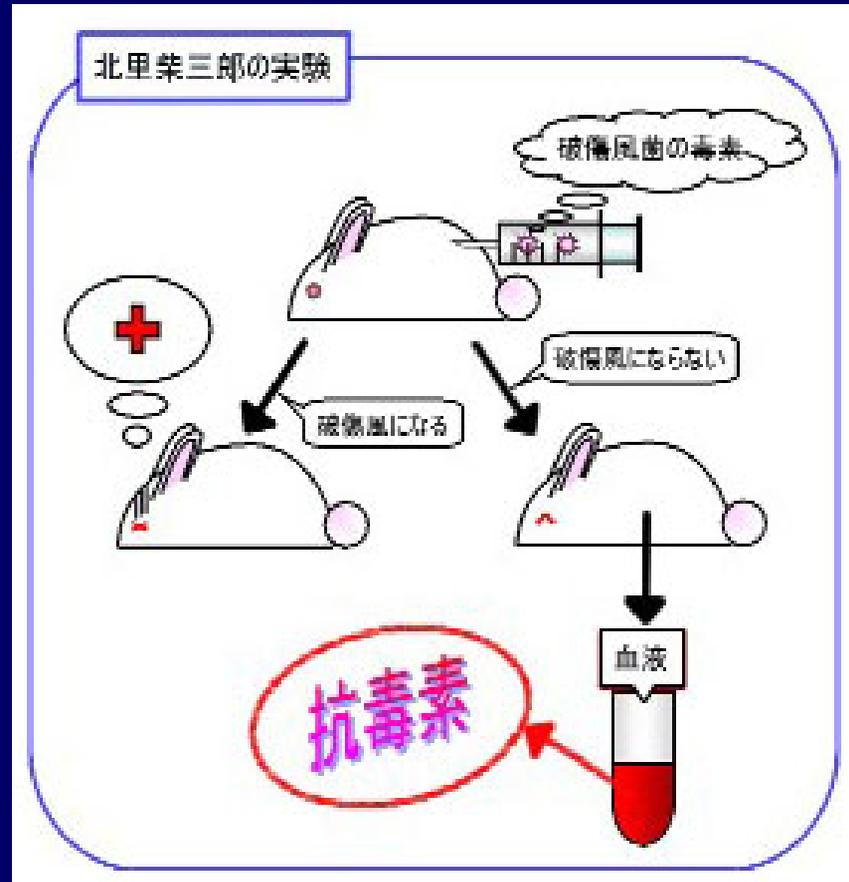


図 1-3 抗体の特異性の概念図

抗体の発見



世界が尊敬する日本人・中国のニューリーダー

ニュースウィーク 日本版

特別定価 450円

Newsweek

<http://nwj-web.jp>

世界が 尊敬する日本人

100

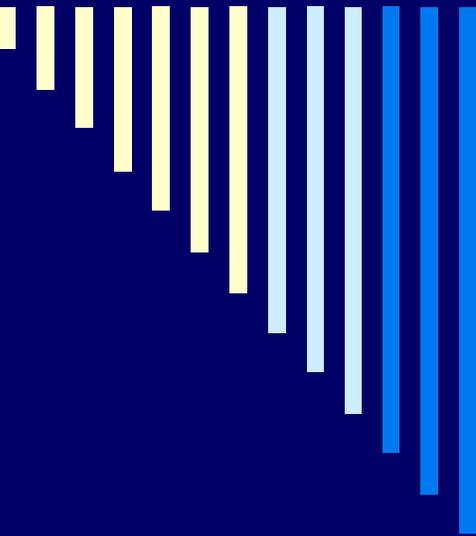
野球だけじゃない
天才・鬼才・異才100人

Japanese

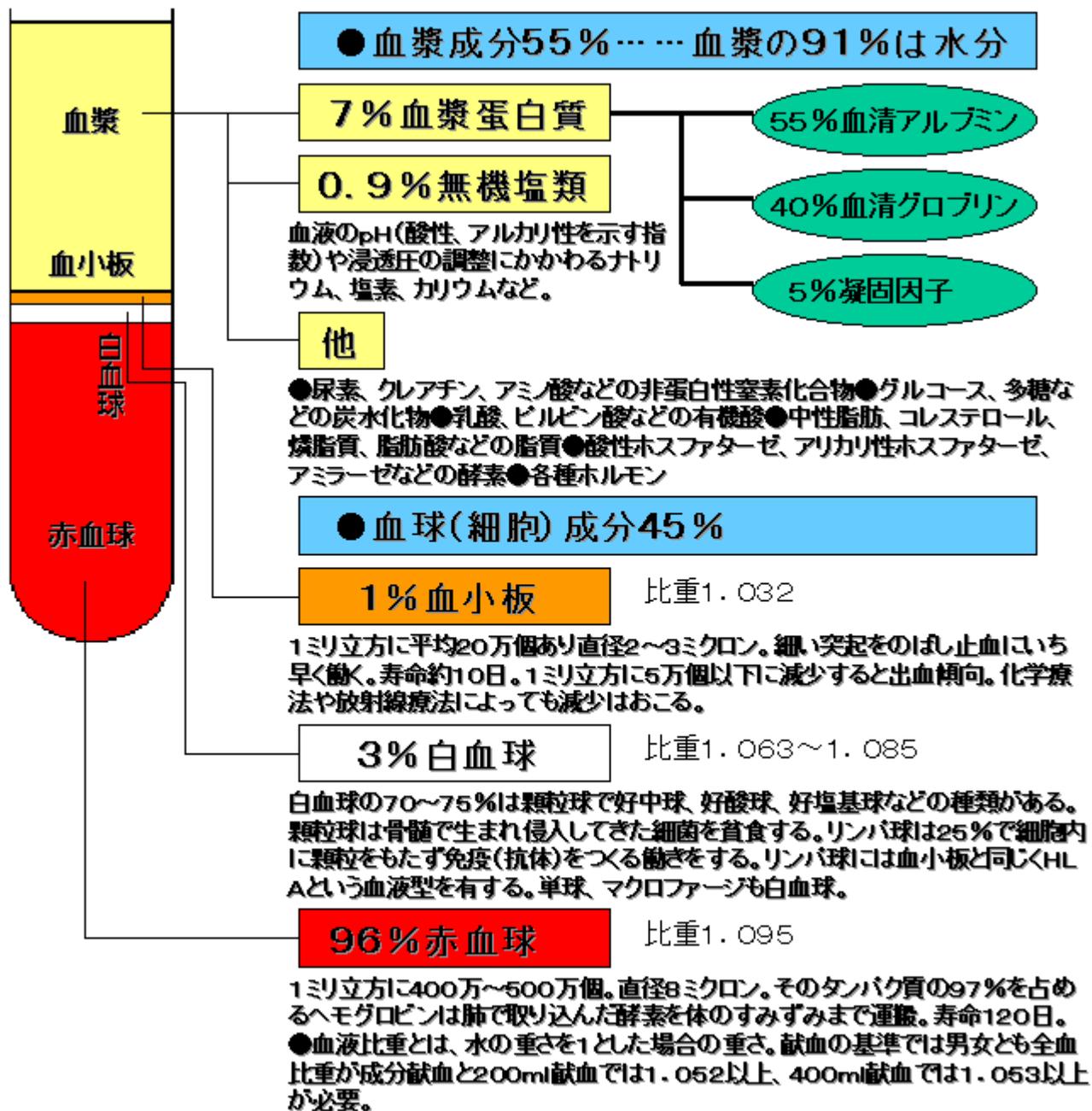
2007

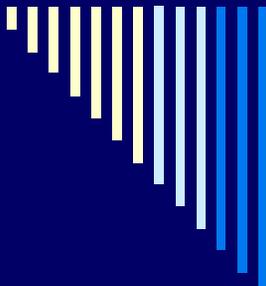
10・17





1) 抗体とは





血清蛋白質の分離

- 血清蛋白質は血清(血漿) 100mL に約 7 グラム含まれており、生命維持に必要なさまざまな機能を持ち、種類としては数万もあるといわれる蛋白の集合体である。
- 1937年に Tiselius によって電気泳動の技術が開発され、蛋白の持つ負の荷電の強さの違いを利用して電氣的に血清蛋白を大きく5つの分画に分けることに成功した。

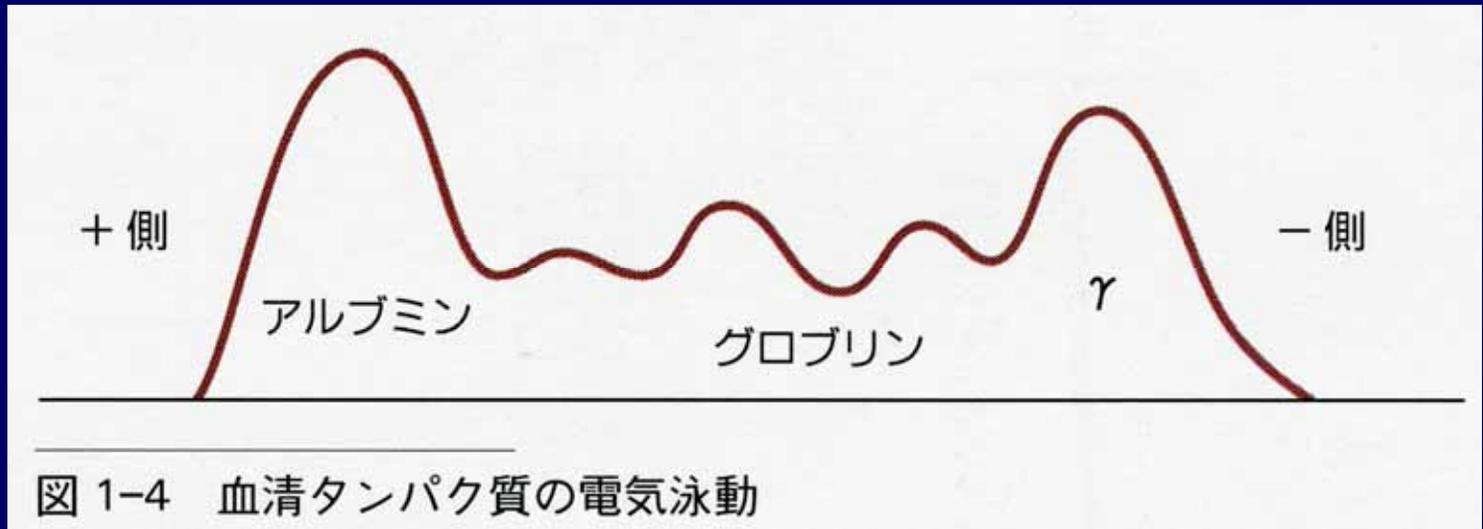
*The Research on Electrophoresis and Adsorption
Analysis, Especially for The Discoveries Concerning
The Complex Nature of The Serum Proteins*



Arne Wilhelm Kaurin Tiselius (1902~1971)

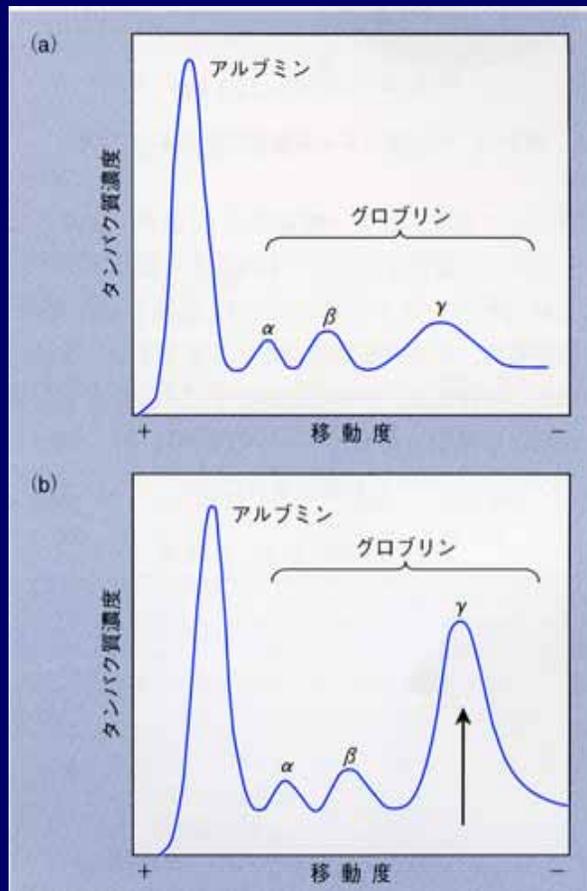
1948 年度ノーベル化学賞受賞

©The Nobel Foundation



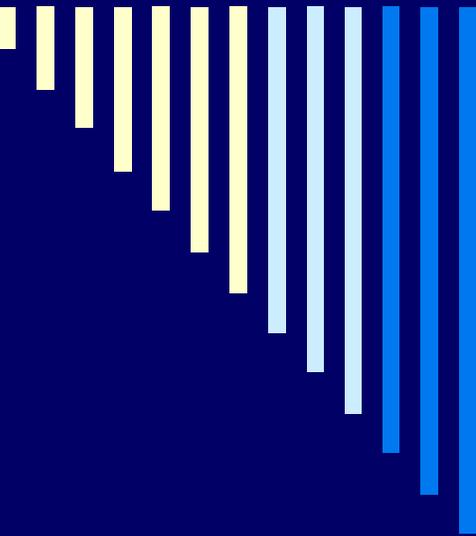
血清タンパク質を電気泳動

免疫前



免疫後

グロブリン画分にある



2) 抗体の基本構造

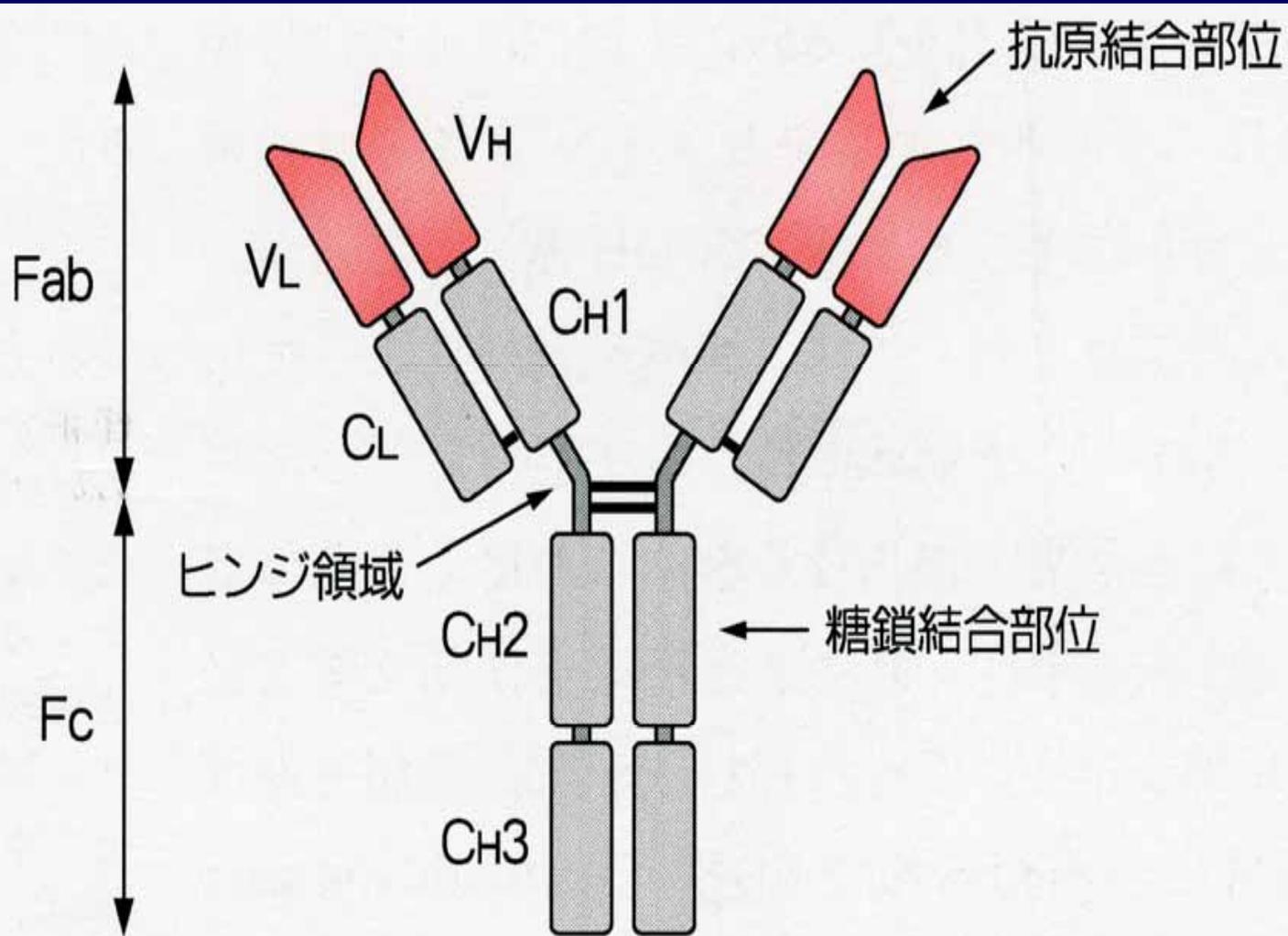
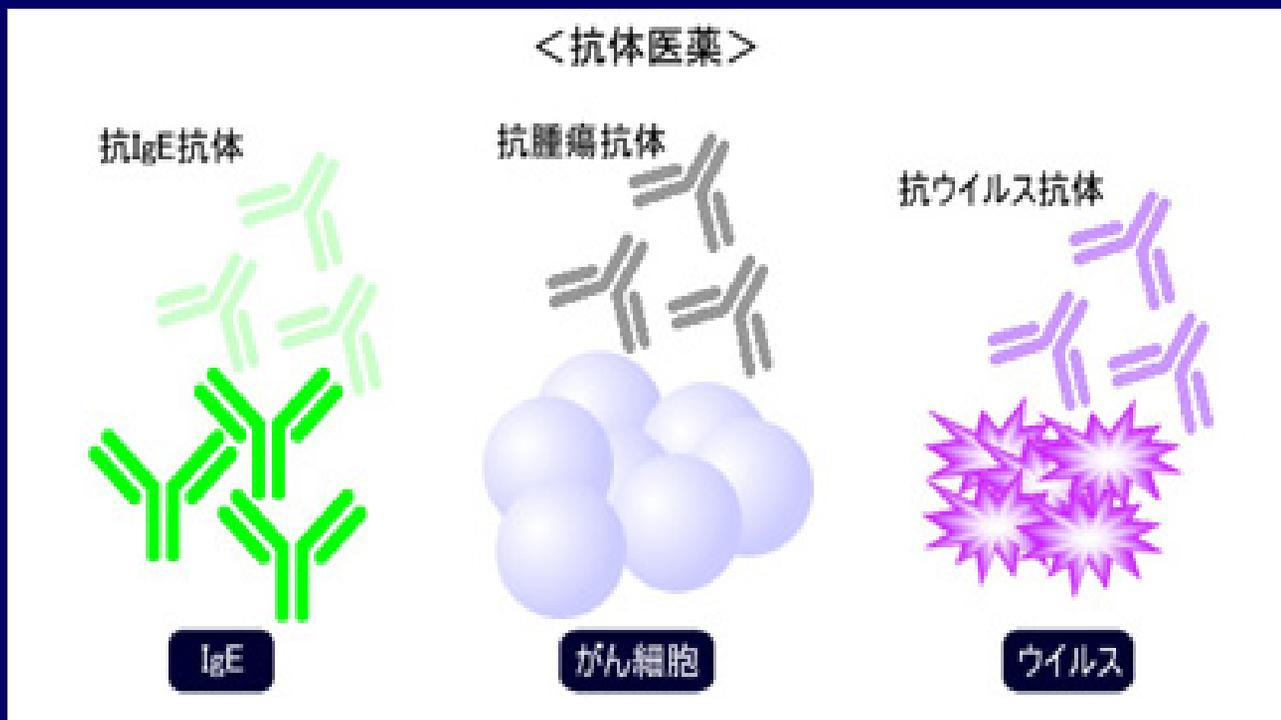
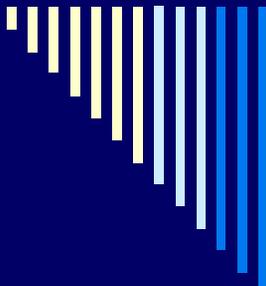


図 1-5 免疫グロブリン G の基本構造

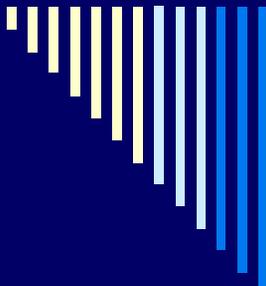
抗体医薬 (antibody drug)





抗体医薬 (antibody drug)

- 抗体医薬は患部の殺したい細胞だけをその細胞の抗原たんぱく質に対応する抗体タンパク質を使って、ピンポイントで狙い撃ちできるため、高い治療効果や副作用の軽減が見込めます。
- 特に、抗体医薬は、癌細胞の治療薬として有望視されている。
- また、抗体医薬は、テーラーメイド医療に向けた分子標的治療の一つとして、注目されています。



抗体医薬品

- 1995年4月 - 世界で初めて商品化されたキメラ抗体を使った血小板凝集阻害薬「レオプロ」
- 1997年11月 - 悪性リンパ腫治療薬「リツキサン」
- 1998年10月 - ヒト化抗体を使った抗体医薬品では、乳がん治療薬「ハーセプチン」

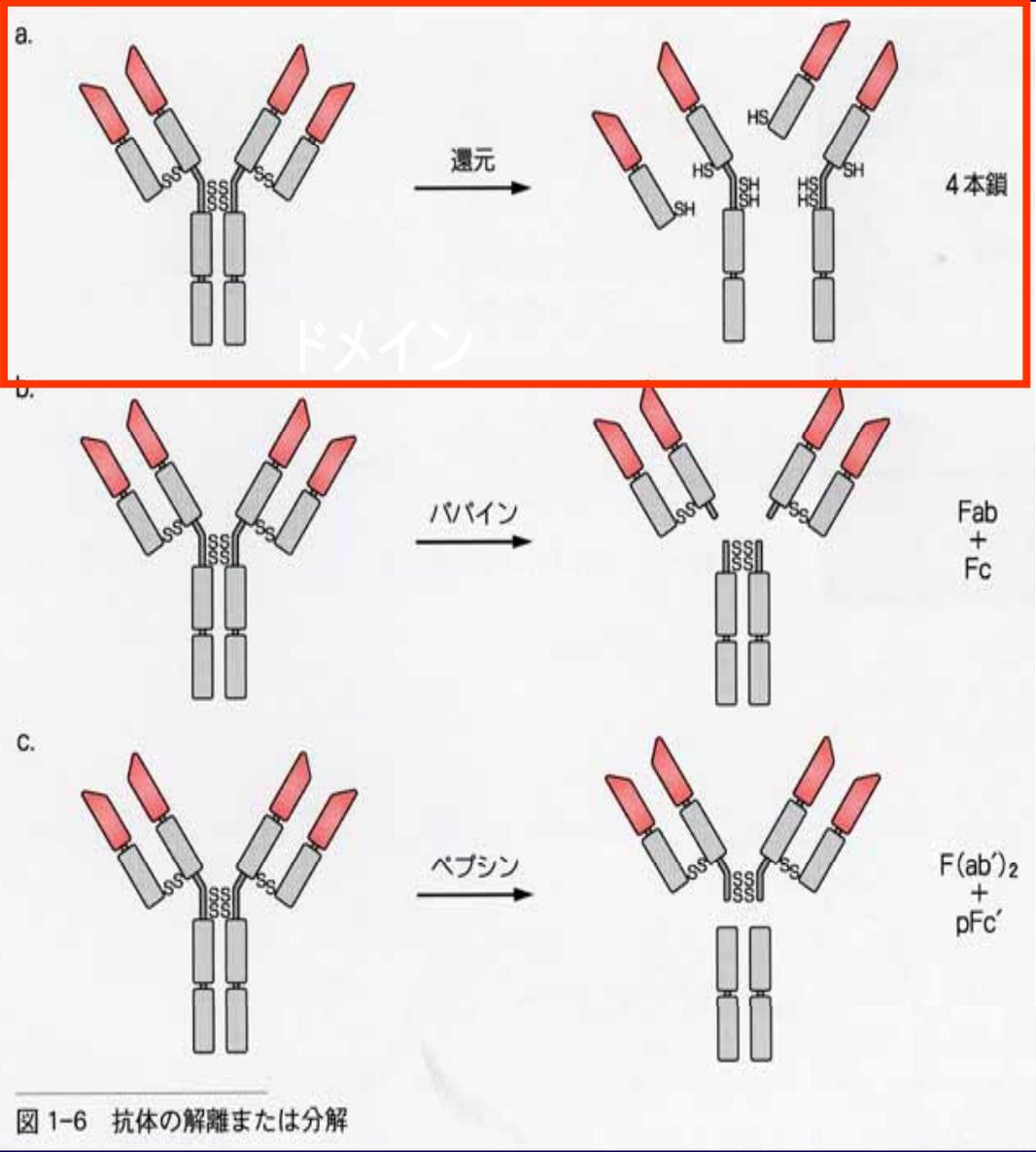
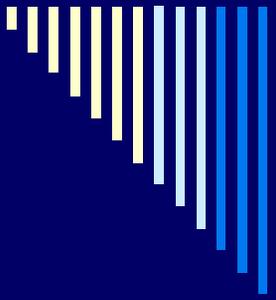
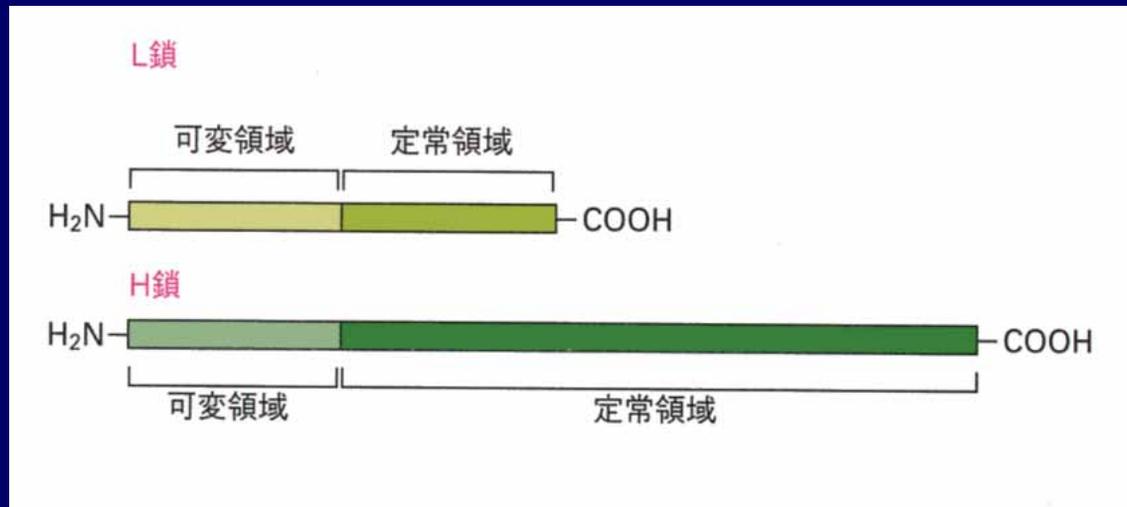


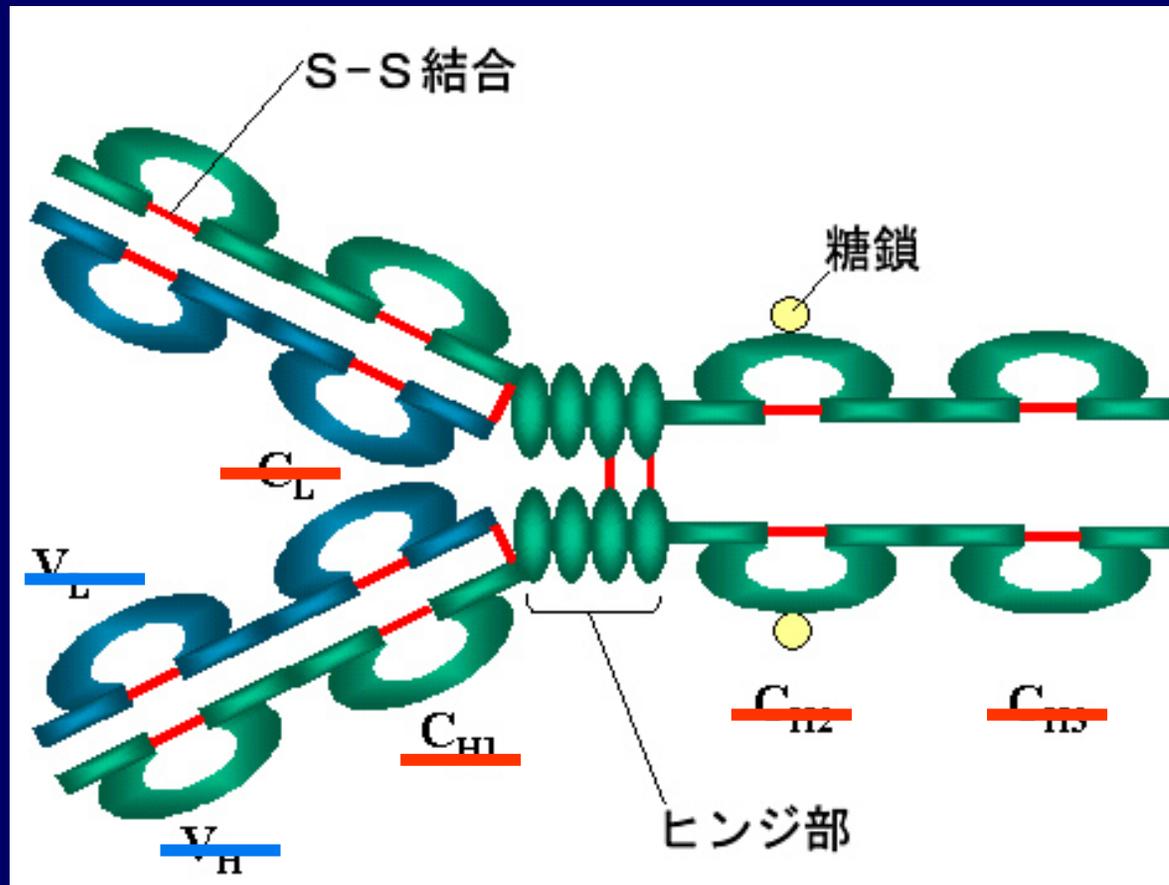
図 1-6 抗体の解離または分解

G. Edelman

- 抗体タンパク質はH鎖(heavy chain)とL鎖(light chain)各2本ずつ、計4本のポリペプチドがジスルフィド結合(S-S結合)によって形成されていることを発見した。

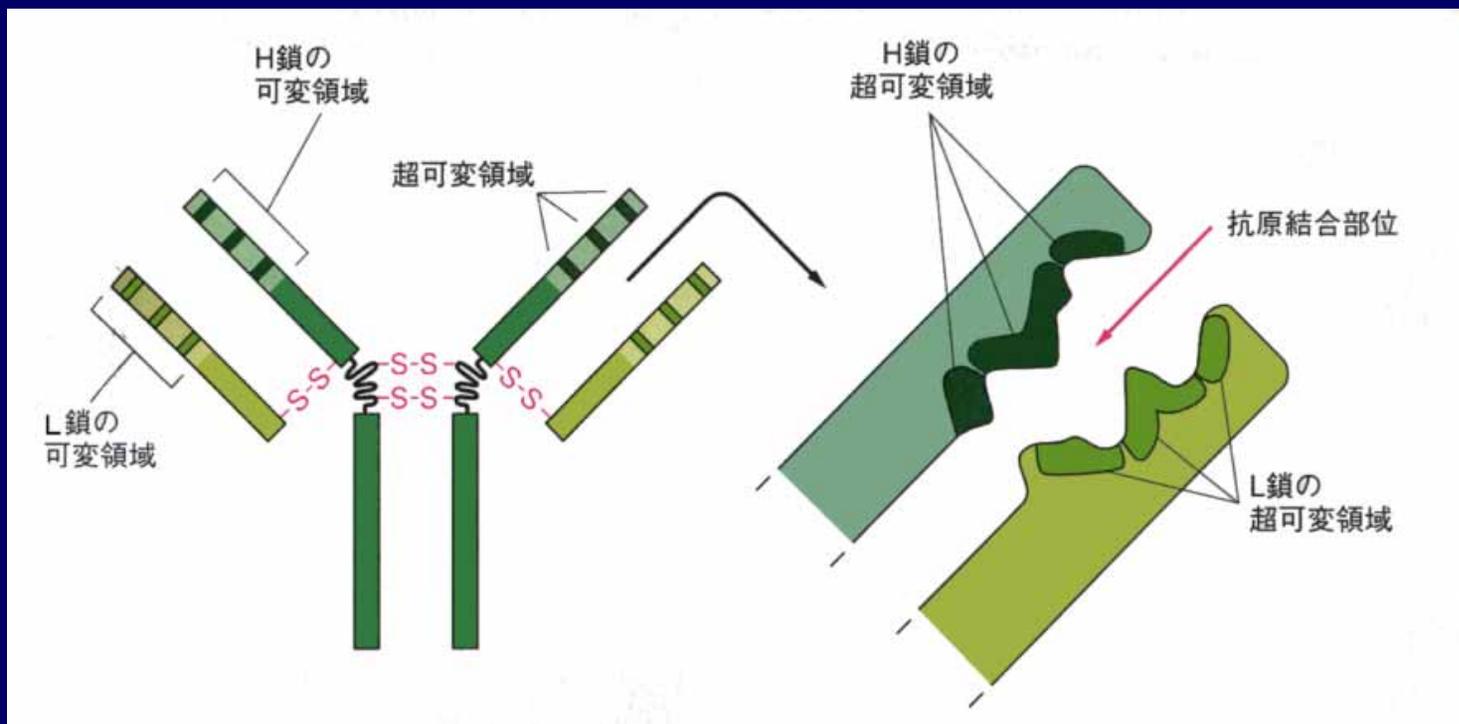


可変部と不変部 (定常部)

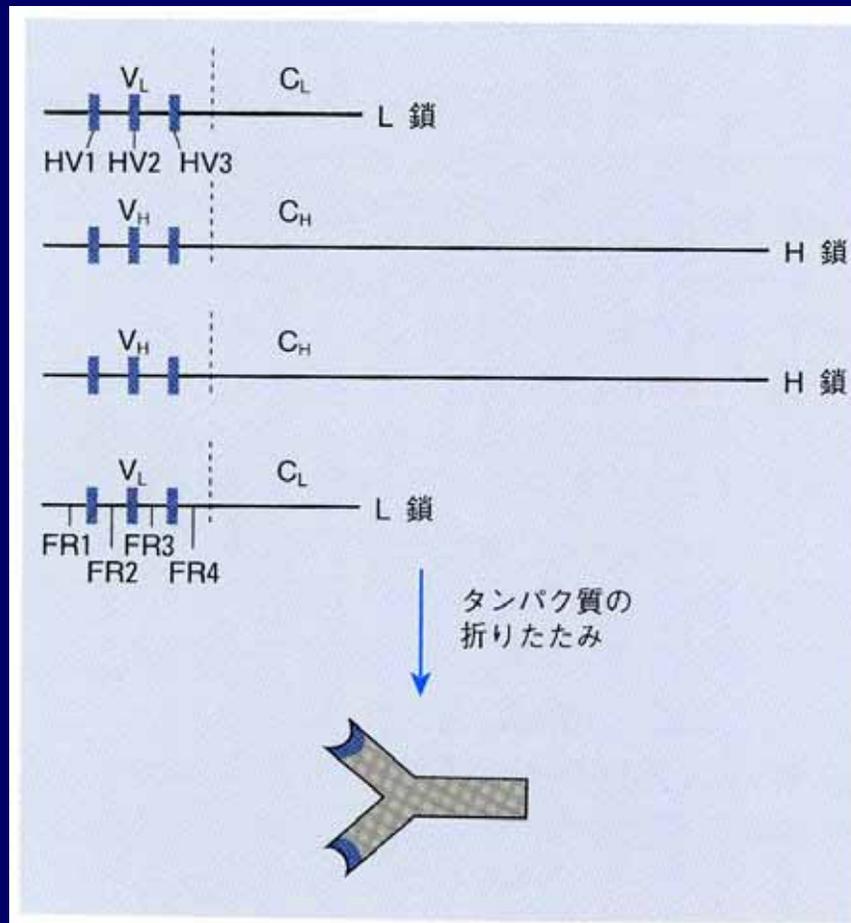


超可変部

多様な形の抗原と結合する抗原結合部位



可変部、定常部、超可変部



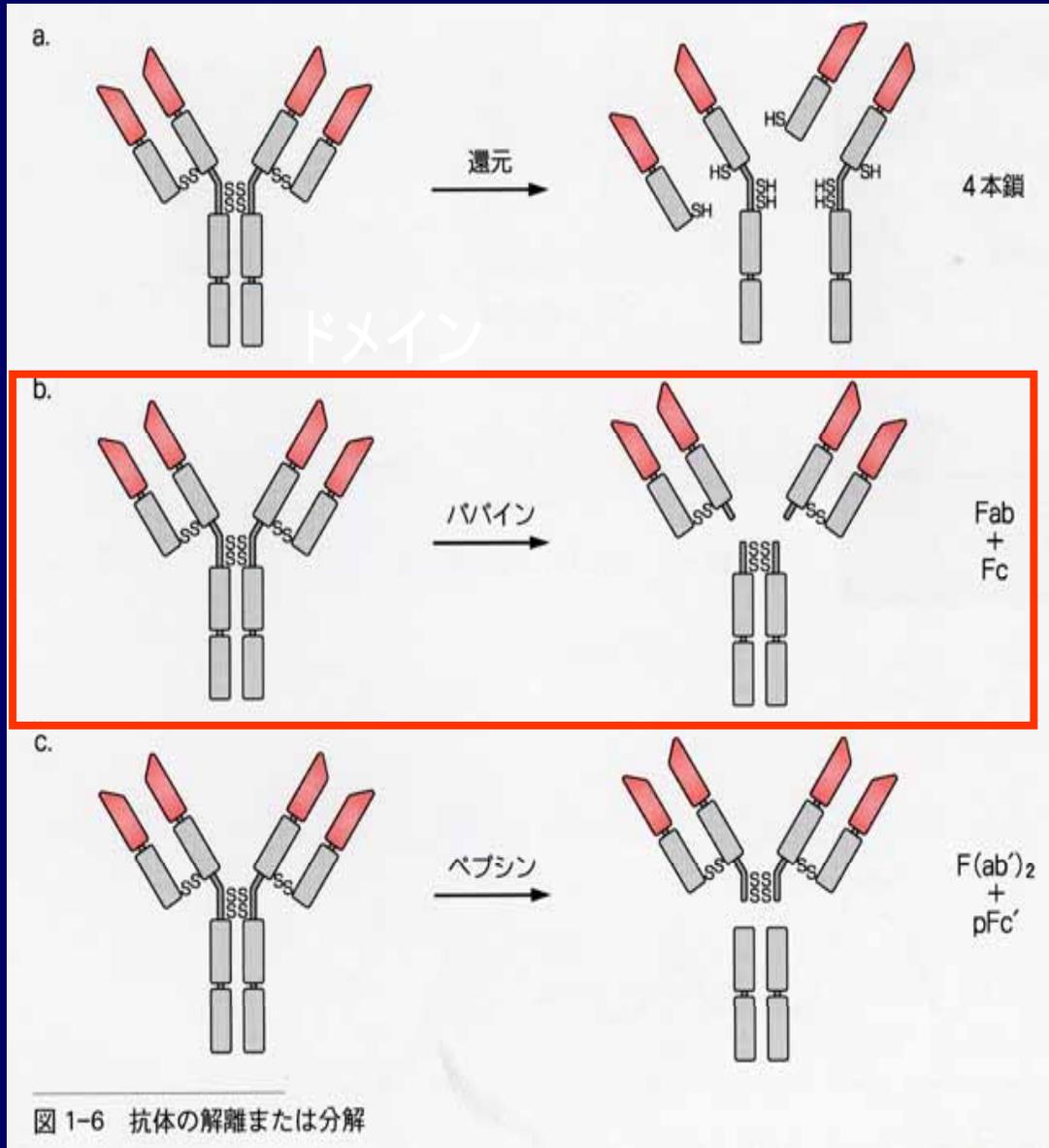
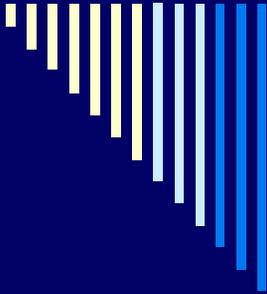
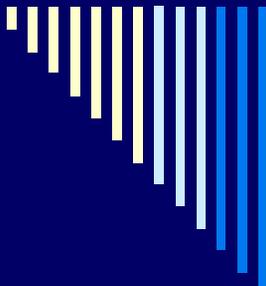
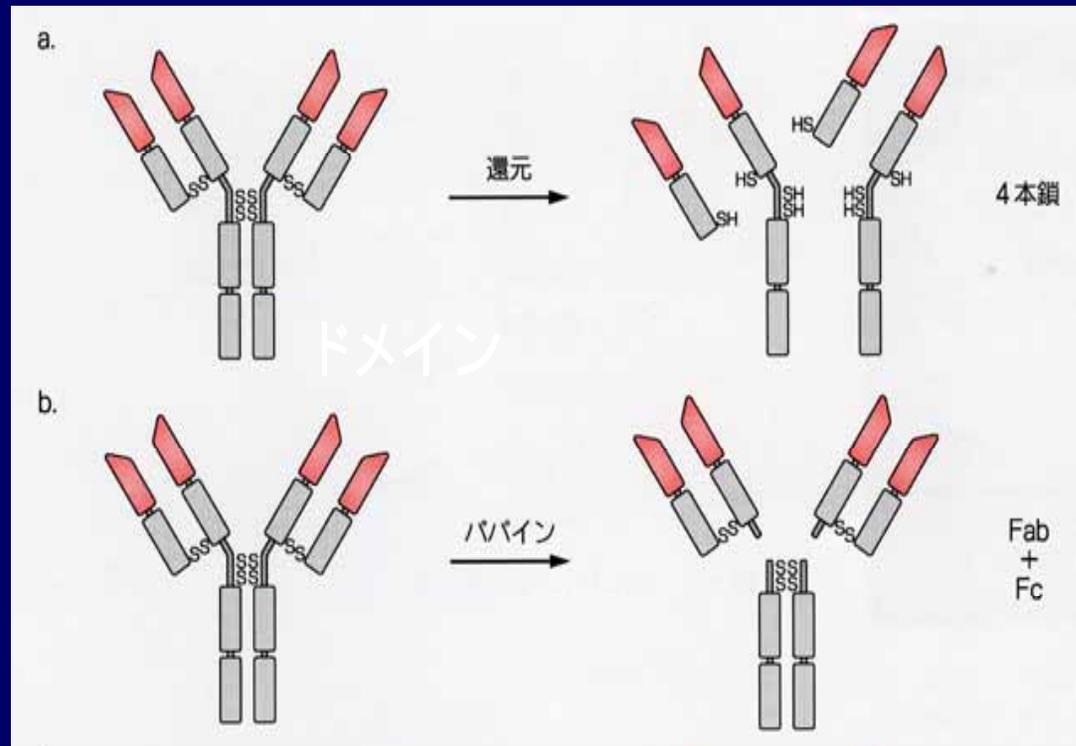
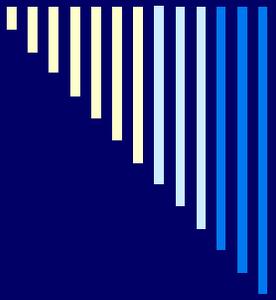


図 1-6 抗体の解離または分解



R. Porter

- プロテアーゼの一種パパイン (papain)を用いて分解した産物
 - N末端をFab(Fragment antigen binding)
 - C末端をFc(Fragment crystallizable)
-



	Fab	Fc
構造	N末端 アミノ酸組成は一定ではない	C末端 アミノ酸組成は一定
機能	抗原と結合	1. 補体の活性化 (IgGとIgM) 2. 各種細胞のFc受容体と結合

*The Discoveries Concerning The Chemical
Structure of Antibodies*



Gerald Maurice Edelman (1929~)
1972 年度ノーベル生理学・医学賞受賞

©The Nobel Foundation



Rodney Robert Porter (1917~1985)
1972 年度ノーベル生理学・医学賞受賞

©The Nobel Foundation

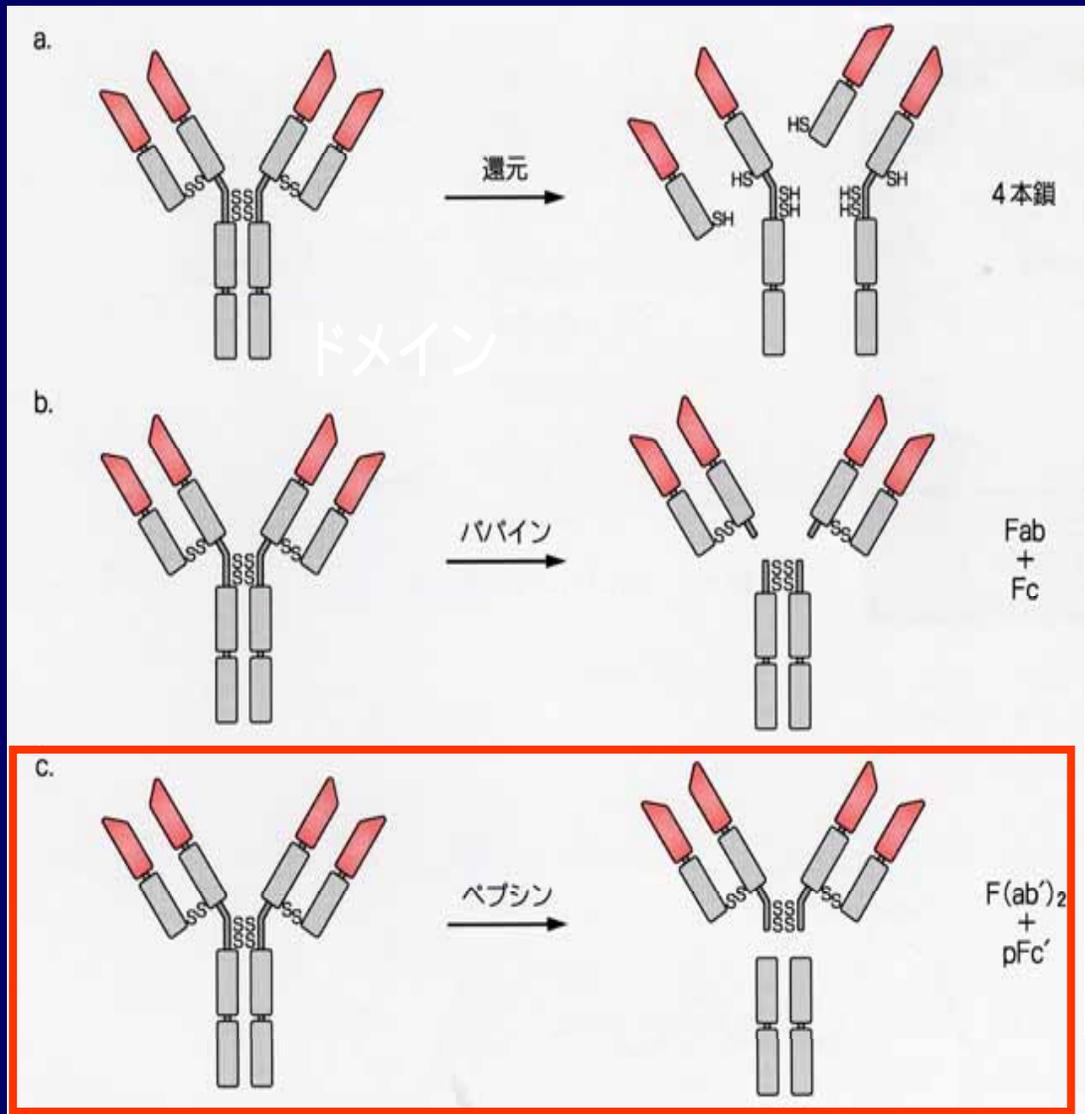
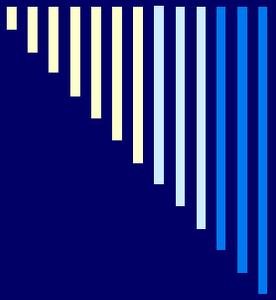
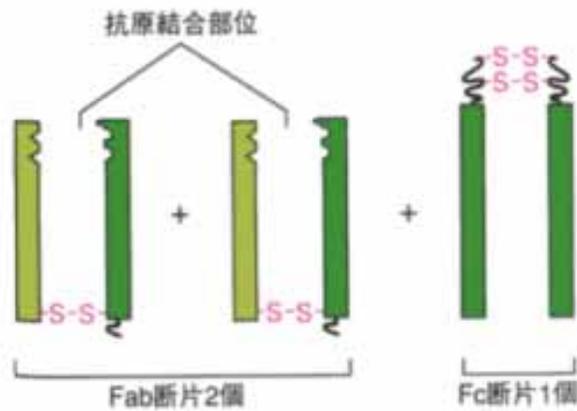
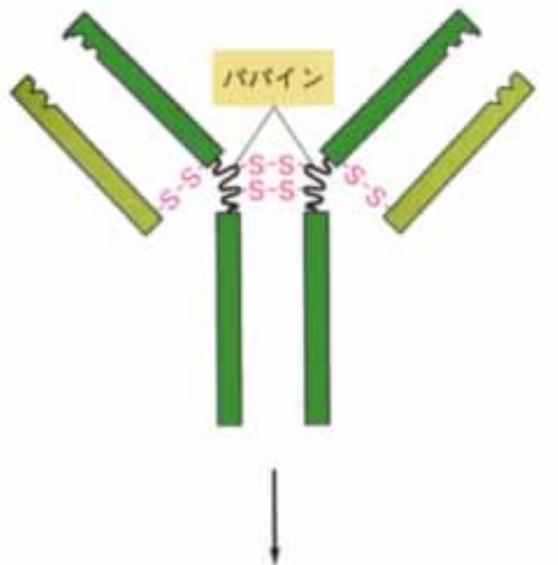
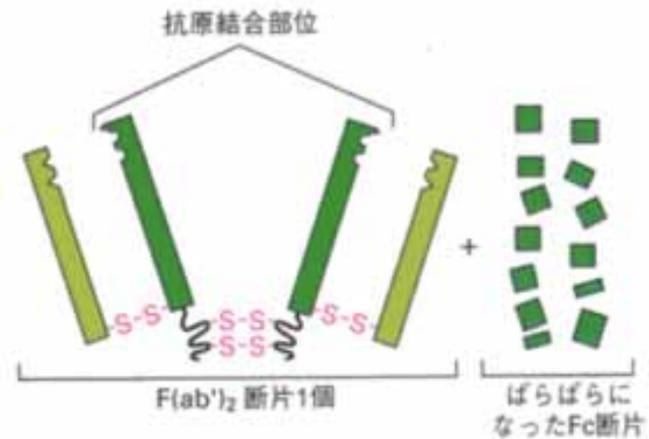
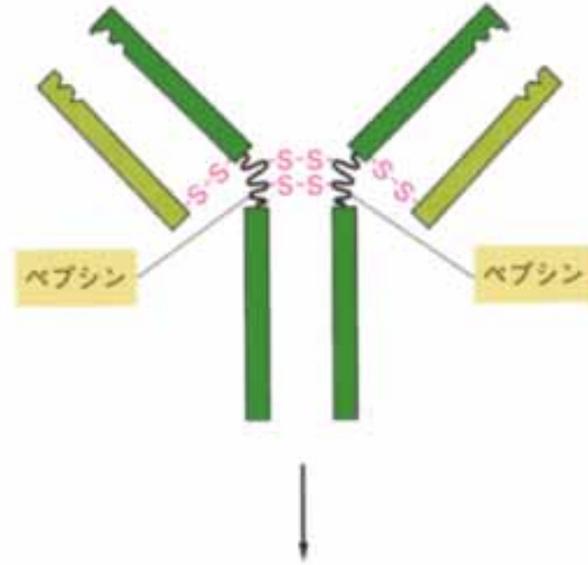


図 1-6 抗体の解離または分解

パパイン処理



ペプシン処理



抗体は分類は、H鎖は違い

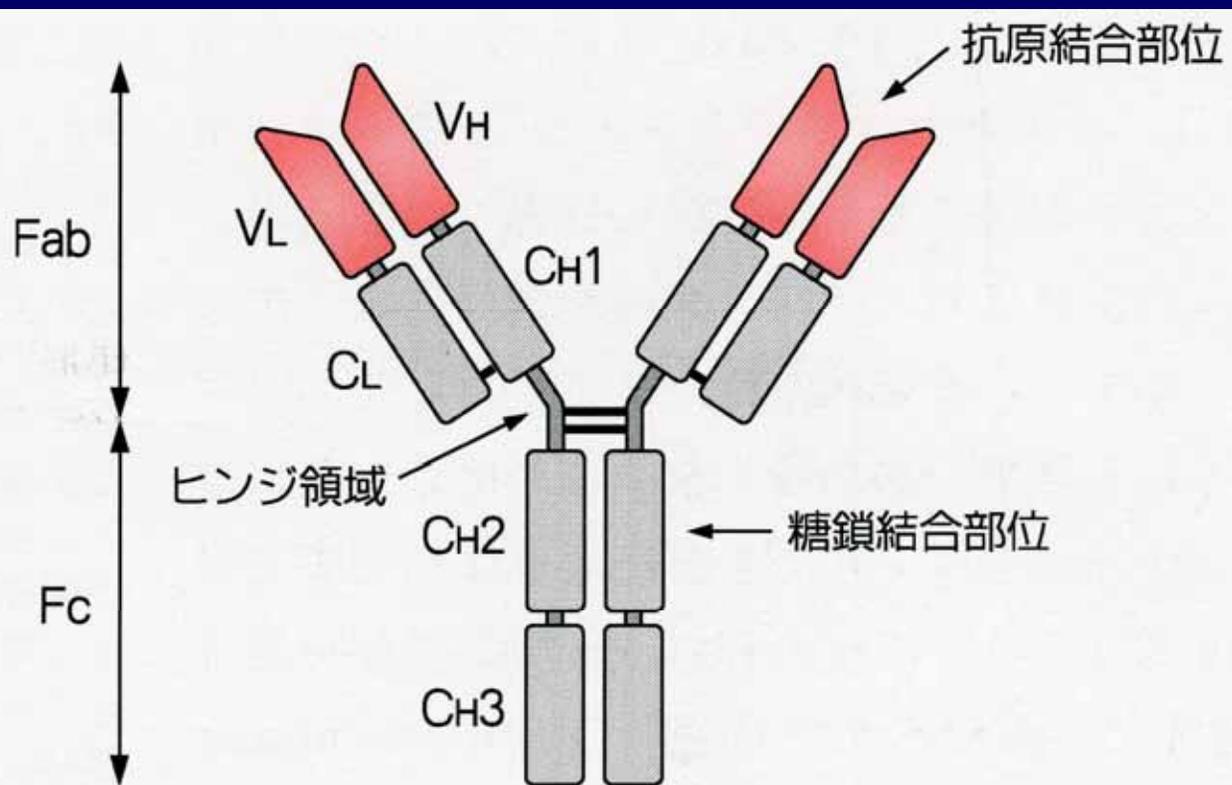
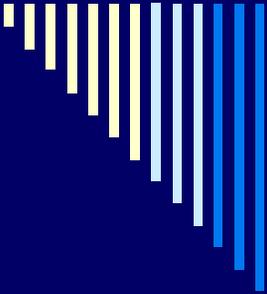


図 1-5 免疫グロブリン G の基本構造



免疫グロブリン (Ig) の組成

	H鎖
IgG	鎖
IgM	μ 鎖
IgA	鎖
IgE	鎖
IgD	鎖

薬剤師国家試験問題

抗体は血清中の主に - グロ
ブリン分画に存在する。(81-49)

薬剤師国家試験問題

免疫グロブリンは、アミノ酸配列が異なる可変部と、ほぼ一定した配列をもつ定常部からなる。(83-58)

薬剤師国家試験問題

免疫グロブリン分子は2本のH鎖と2本のL鎖がジスルフィド結合しており、還元するとFab断片とFc断片に分割される。(88-58)

×

還元する パパイン部分的に消化

薬剤師国家試験問題

免疫グロブリン分子の5種類のクラスは、Fab断片の特異性により分類される。(88-58)

×

H鎖定常部のアミノ酸の違いから

薬剤師国家試験問題

免疫グロブリンのL鎖には、
鎖又は μ 鎖がある。
(89-59)

×

鎖 または 鎖