

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2811 号

Disassembly of human IgE-receptor complexes by Fab fragments against C ϵ 2 suppresses anaphylactic reactions

C ϵ 2 部位に対する Fab 断片によるヒト IgE-受容体複合体の分解はアナフィラキシー反応を抑制する

王 合興 (おう ごうきょう)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、即時型アレルギー反応に重要な役割を果たしている IgE 分子に対する抗体医薬のプロトタイプを開発し、*in vitro*、*in vivo*の両面でその有用性を検証し、さらに詳細な結合部位についての検討を加えている。

【新規性、創造性】 これまで複数の IgE 分子に対する抗体医薬が実用化、もしくは開発されてきたが、その標的部位は IgE がその高親和性受容体に結合する部位である C ϵ 3 内に存在していた。本研究は結合部位とは異なる C ϵ 2 部位に着目し、同部位に対する抗体 Fab 断片ライブラリーを作成し、その作用を明らかにした点に新規性がある。

【方法・研究倫理】 研究は動物実験計画書および組換え DNA 実験計画書に基づき実施され、適切に研究倫理を遵守した上で実施されている。

【学術的意義】 IgE の C ϵ 2 部位は IgE の受容体への結合を安定化させる役割があることが報告されていたが、当該部位に結合する抗体が IgE の受容体への結合を阻害するのみならず剥離を促す作用を持つことを示し、その結合部位の詳細を明らかにしたことは、C ϵ 2 部位が IgE の安定化作用を示すメカニズムに重要な示唆を与える。特に有効性が高いと判定された 3 つの Fab 断片のうち 2 つは *in vivo* でも有用性を示し、新規薬剤の候補となることが期待される。

【考察・今後の発展】 今後さらに立体構造解析による詳細な結合様式の解明や、ヒト臨床試験における有用性などを示すことにより、新規抗アレルギー薬剤の開発に役立つと考えられる。よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。