



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 8 年 10 月 23 日

岡 山 大 学

自己抗体バイオマーカーの測定系設計の鍵は「抗原の構造安定性」 ～抗原の安定性が自己抗体の認識様式に関わることを実証～

◆発表のポイント

- ・がん関連抗原（がん抗原）の構造安定性と自己抗体の認識様式の相関関係を明らかにしました。
- ・抗原の構造安定性が低いほど自己抗体は配列エピトープを強く認識することを発見しました。
- ・独自開発の「S-カチオン化」技術は、配列エピトープを認識する自己抗体バイオマーカー測定に有利で、診断薬開発への応用が期待されます。

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域の宮本愛助教と二見淳一郎教授らの研究グループは、肺癌患者の血液中の自己抗体が認識するがん抗原の特徴が、抗原の構造安定性と密接に関係することを明らかにしました。

自己抗体とは、体内にある自分自身のタンパク質に結合する抗体です。健康人の血中には僅かしか存在しませんが、腫瘍に対する免疫応答が続くと、がん細胞内で異常に発現するタンパク質（がん抗原）に B 細胞が反応し、さまざまな自己抗体が血中に現れます。これらは、がんに対する免疫応答の履歴や活動レベルを映すバイオマーカーとして、早期診断や免疫治療の効果予測への応用が期待されています。研究グループは、がんと関連する自己抗原を 130 種類以上同定し、自己抗体を網羅的かつ精密に測定する系の整備を進めています。その約 8 割は不安定で凝集しやすい性質を持っていました。そこで今回、不安定な自己抗原は、死んだがん細胞から漏れ出して B 細胞に認識される時点で、多くが立体構造を失った変性状態や分解された状態にあると考え、自己抗体は主に「配列エピトープ」に結合すると予測しました。肺癌患者の血清で頻繁に観察される 11 種類の自己抗体をモデルに、立体構造を保った native 抗原と、変性・可溶化した S-カチオン化抗原への結合の違いを調べました。その結果、抗原の構造安定性が低いほど「配列」を強く認識するという相関が見つかりました。自己抗体の測定では、抗原の構造安定性を考慮して設計することが、高精度ながん診断薬の開発に重要な指針となります。

本研究成果は、2026 年 9 月 23 日付で学術雑誌「*Protein Science*」に掲載されました。

◆研究者からのひとこと

免疫応答の異常は、がんやさまざまな疾患と密接に関連しており、免疫応答の精密な測定が重要な課題です。自己抗体が持つ情報をより正確に捉える技術開発で、がんの早期診断や個別化医療の実現に貢献します。



左から宮本助教、二見教授

PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

ヒトの体内では、細菌やウイルスなどの異物を排除する「免疫」が働いています。がんに対しても、がん細胞に特有の異常なタンパク質を「がん抗原」として免疫系が認識し、がん細胞を排除する「がん免疫応答」が働きます（図1）。しかし、がんと免疫系の攻防が長期化し、免疫細胞の機能が低下したり、がん細胞が免疫系から逃避する能力を獲得したりすると、がんは排除されずに増殖し、臨床的な「がん」へと進行します。

この攻防の過程で産生される、がん抗原に対する「自己抗体」は、がんに対する免疫応答を反映するバイオマーカーとして、早期診断やがん免疫治療の効果予測への活用が期待されています。自己抗体は血中で安定であり、日常診療の血液検査の一部として実施できる安全性も備えています。一方で、がんは個人ごとに遺伝子変異や免疫系との攻防の履歴が異なるため、血中に存在する自己抗体も患者ごとに多様です。この中から重要な抗原群を絞り込み、網羅的かつ精密に解析する技術の開発が、医療応用の鍵となります⁽¹⁾。

自己抗体の測定に用いるがん抗原は、がん細胞内のタンパク質です。これらは大腸菌で生産させると、変性・凝集した不溶性のインクルージョンボディ（IB）となるものが多く、測定系の構築における課題でした。我々はこの課題を解決するため、独自の化学修飾法（S-カチオン化法）で抗原を可溶化・精製し、多種多様な自己抗体を同時に定量する MUSCAT assay（Multiple S-cationized antigen beads array assay）の実用化研究を進めています（図1）^(2,3)。肺癌患者血清中に頻出する 130 種類の抗原パネルのうち約 8 割は大腸菌で IB として発現したため、S-カチオン化法により高純度かつ水溶性の抗原を調製しています。この方法で得られる抗原はアミノ酸配列が露出しており、「配列エピトープ」を認識する自己抗体の測定に適しています。しかし、ヒト血中の自己抗体が「構造エピトープ」と「配列エピトープ」のどちらを主に認識しているかは、十分に検証されていませんでした。

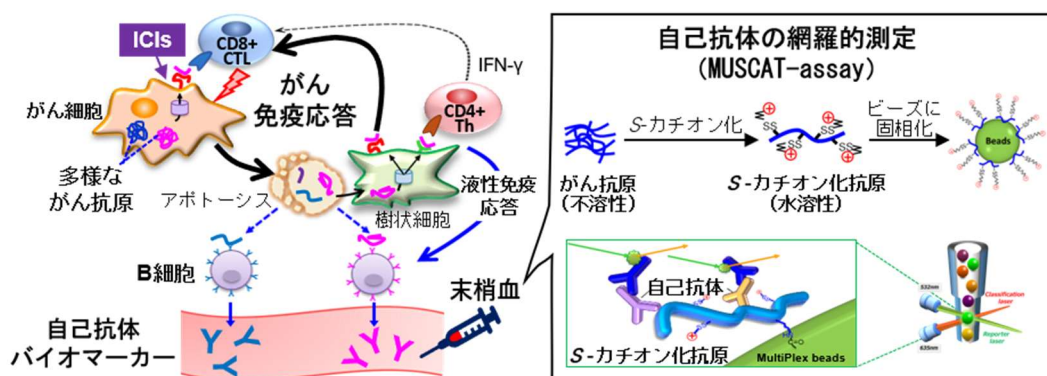


図1 がん免疫応答と自己抗体の網羅的定量測定系MUSCAT-assayの概要

PRESS RELEASE

ヒト体内では、死んだがん細胞から漏出したがん抗原が B 細胞を刺激し、自己抗体の産生が誘導されます。大腸菌で IB を形成するヒト細胞内タンパク質は、構造安定性が低いために、大腸菌菌体内で変性・凝集が進むと考えられます。そこで我々は、IB を形成しやすい自己抗原は、ヒト体内でも細胞外に露出すると変性・分解を受けやすく、B 細胞受容体に結合する時点では大半が変性状態にあるとの仮説を立てました。従来は、同一抗原について、構造エピトープを保持した native 抗原と配列エピトープを露出した変性抗原を同時に調製する技術がなく、自己抗体の結合傾向を比較するような研究は実施されてきませんでした。

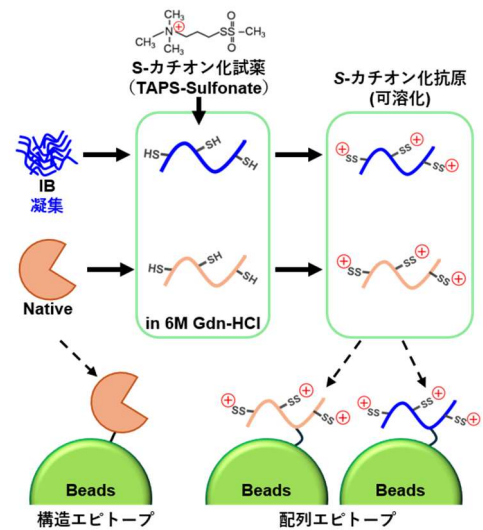


図2 自己抗体の認識エピトープ解析

<研究成果の内容>

本研究では、肺がん患者血清中で高頻度に検出される 11 種類の自己抗体をモデルとして、立体構造を保持した native 抗原と、S-カチオン化法により配列を露出させた抗原をそれぞれ調製し、患者血清中の自己抗体との反応性を比較しました（図 2）。

抗原の構造安定性は、AlphaFold3 で予測した立体構造をもとに、原子間相互作用などに基づくエネルギースコア(Rosetta Energy Unit; REU)を算出して評価しました。さらに、タンパク質のサイズの違いを補正するため、溶媒接触可能表面積(Solvent-Accessible Surface Area; SASA)で正規化した指標 REU/SASA を、構造安定性の指標として用いました。

その結果、REU/SASA は、大腸菌菌体内で IB として生産される抗原（青色）と native 構造で生産される抗原（オレンジ色）の間で明確に異なり、IB を形成する抗原は構造安定性が低いことが確認されました（図 3a）。また、患者血中の自己抗体の認識様式を比較したところ、IB として生産される構造安定性の低い抗原では、主に「配列エピトープ」が認識されていました（図 3b）。一方、大腸菌内でも native 構造として生産される、構造安定性が比較的高い抗原では、「構造エピトープ」に対する自己抗体の反応性が相対的に高い傾向を示しました（図 3b）。

以上の結果から、抗原の構造安定性と、自己抗体が認識するエピトープの種類との間に密接な関連があることが示されました。

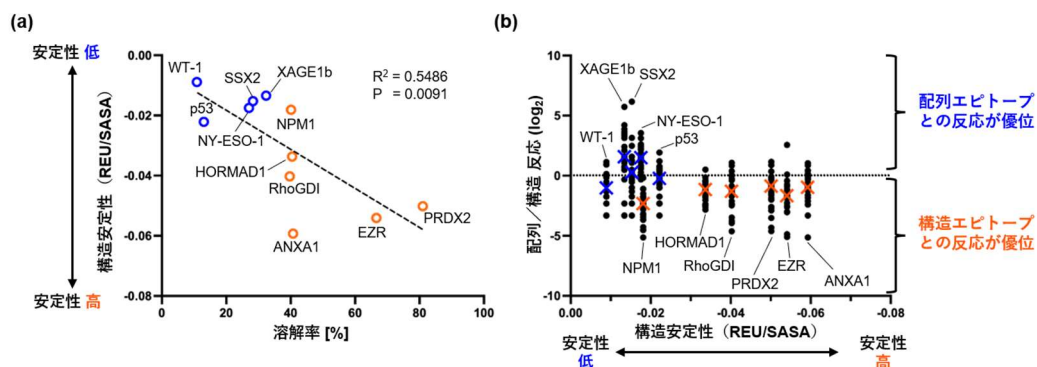


図3 自己抗体のエピトープ傾向と標的抗原の立体構造安定性との関係



PRESS RELEASE

<社会的な意義>

自己抗体は、がんや自己免疫疾患の領域で精密な個別化医療を実現するために必要な情報が得られる有用なバイオマーカーであり、少量の血液で測定できるため低侵襲です。特に免疫チェックポイント阻害剤を用いたがん免疫治療では、治療開始前の自己抗体プロファイリングによる奏功群の識別と、治療開始後のモニタリングによる効果の精密な評価を通じて、次世代の個別化医療を支えるツールとしての利用が期待されています。この技術を完成させるには、自己抗体を網羅的かつ精密に測定する技術が不可欠です。

今回の研究により、自己抗体の測定系を構築する際には、標的抗原の「構造」に着目することが重要であると明らかになりました。この知見は、自己抗体バイオマーカーの測定系を設計するうえでの重要な指針となります。特に構造が不安定な自己抗原では、「配列エпитープ」を効率的に提示する抗原設計によって、測定の感度と定量性を大きく向上させることができ、より正確な診断技術の確立に貢献します。

我々が開発を進めている MUSCAT assay は、S-カチオン化法によって不安定な自己抗原の「配列エピトープ」を露出させる設計であり、本研究はその科学的な妥当性を裏付けるものです。本システムは定量性にも優れていることを確認しており⁽³⁾、今後は臨床検体を用いた検証を進め、早期の実用化を目指します。

■論文情報

論文名：Conformational stability and domain-specific structural features of tumor autoantigens regulate autoantibody epitope propensity

掲載誌：Protein Science

著者：Ai Miyamoto, Rika Yamamoto, Ryui Sakaguchi, Rikako Kutsuma, Takeru Mori, Mirei Masui, Tomoko Honjo, Midori Futami, Mariko Morii, Hiromi Watanabe, Tadahiro Kuribayashi, Kadoaki Ohashi, Katsuyuki Kiura, Junichiro Futami

DOI：https://doi.org/10.1002/pro.70808

■研究資金

本研究は、日本学術振興会（JSPS）の科学研究費助成事業（22H01881, 24K23389, 26K18768）、JST-SPRING（JPMJSP2126）、日本血液学会研究助成、公益財団法人アステラス病態代謝研究会、公益財団法人川崎医学・医療福祉学振興会、特別電源所在県科学技術振興事業補助金、および科学技術振興機構（JST）の大学発新産業創出プログラム（START）（JPMJST1918）、J-PEAKS（JPJS00420230010）の支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

（1）岡山大学プレスリリース：「がん免疫応答の狼煙を検出し、免疫地固め療法の有効性を早期に判定する技術開発に成功」（2025.8.4）

https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id1416.html



PRESS RELEASE

(2) 岡山大学プレスリリース：「腫瘍免疫応答を高感度に定量評価する技術開発に成功～がん免疫治療の実用化を加速する診断薬に～」(2015.10.23)

http://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id347.html

(3) 岡山大学プレスリリース：「がんと免疫の戦歴と戦況を評価する技術が実用化に近づく～網羅的な自己抗体バイオマーカー測定の定量性を保証するシステムを構築～」(2022.5.27)

https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id965.html

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域
バイオ・創薬部門（工学部 化学・生命系）

教授 二見 淳一郎

（電話番号）086-251-8217

（メール）futamij@okayama-u.ac.jp



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。

