

TSUBAME 共同利用 令和2年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 ヒト抗体における構造多様性の網羅的解析  
英文: Comprehensive analysis of the structural diversity in human antibodies

利用課題責任者 石川俊平  
Shumpei Ishikawa

所属 東京大学大学院医学系研究科  
Graduate School of Medicine, The University of Tokyo  
<https://plaza.umin.ac.jp/prm/>

#### 邦文抄録(300 字程度)

B リンパ球ではあらゆる抗原に対応するため、同一個体内においても多様な DNA 配列を持つ抗体(免疫グロブリン)を産生する。抗体の多様性を把握することは液性免疫を理解する上で重要な手がかりの一つである。しかしながら、一個体が作り出す抗体の構造多様性、および複数個体間における抗体の構造多様性がどの程度であるのかに関しては、多くの計算資源を利用することもあり、未だにほとんど知られていない。本課題では、申請者の研究室がシングルセルシーケンス技術を用いて取得したヒト抗体アミノ酸配列をもとに、多数の抗体の構造を分子動力学シミュレーションによって解析し、その構造多様性に関する結果を得た。

#### 英文抄録(100 words 程度)

B-lymphocytes produce antibodies (immunoglobulins) with diverse DNA sequences even within the same individual in order to respond to all antigens. Understanding the diversity of antibodies is one of the most important clues to understanding humoral immunity. However, little is known about the structural diversity of antibodies produced by a single individual and the extent of structural diversity of antibodies among multiple individuals, due in part to the use of many computational resources. In this project, based on the human antibody amino acid sequences obtained by our laboratory using single-cell sequencing technology, the structures of a large number of antibodies were analyzed by molecular dynamics simulations to obtain results on their structural diversity.

*Keywords:* 抗体、立体構造、分子動力学シミュレーション、GROMACS

#### 背景と目的

B リンパ球ではあらゆる抗原に対応するため、同一個体内においても多様な DNA 配列を持つ抗体(免疫グロブリン)を産生する。抗体の多様性を把握することは液性免疫を理解する上で重要な手がかりの一つである。しかしながら、一個体が作り出す抗体の構造多様性、および複数個体間における抗体の構造多様性がどの程度であるのかに関しては、多くの計算資源を利用することもあり、未だにほとんど知られていない。

本課題では、申請者の研究室がシングルセルシーケンス技術を用いて取得したヒト抗体アミノ酸配列をもとに、多数の抗体の構造を分子動力学シミュレーションによって解析し、その構造多様性を把握することが目的である。

#### 概要

まず初めに、当研究室で取得した 9,453 種類のヒト抗体アミノ酸配列に対して、Repertoire Builder [1]を用いることにより分子動力学シミュレーションに入力する抗体の初期立体構造を求めた。その結果、8,838 種類の抗体アミノ酸配列に対しては正常にプログラムが終了し、初期立体構造を得ることができた。

ここで得られた 8,838 種類の抗体立体構造を入力として分子動力学シミュレーションを行った。ソフトウェアは GROMACS を使い、1 ステップあたり 2 フェムト秒、計 50,000,000 ステップ 100 ナノ秒のシミュレーションを行った。その結果、8,585 種類の抗体に対しては正常にプログラムが終了し、経時的な立体構造を得ることができた。

また、クローン内・クローン間の立体構造の差異を解析するため、Immcontation [2]を用いて抗体 DNA 配

列からクローン推定を行った。

### 結果および考察

本課題によって得られた抗体の立体構造データ、および以前分子動力学シミュレーションによって計算した抗体の立体構造データ、計 15,437 抗体の立体構造データを用いて解析を行った。分子動力学シミュレーションの最終時刻における立体構造を UMAP によってプロットした結果を図 1 に示す。赤の点は軽鎖が IGL の抗体、緑の点は軽鎖が IGK の抗体、青の点は軽鎖が不明の抗体を表している。図から、抗体の立体構造は軽鎖が IGL であるか IGK であるかによって大きく分かれることが分かる。

また、クローン内・クローン間で立体構造にどのような差異があるか確認した。その結果、同一のクローンに属する抗体は類似した立体構造を持つこと、その一方で異なるクローンであったとしても似た立体構造を持つケースが存在することが分かった。

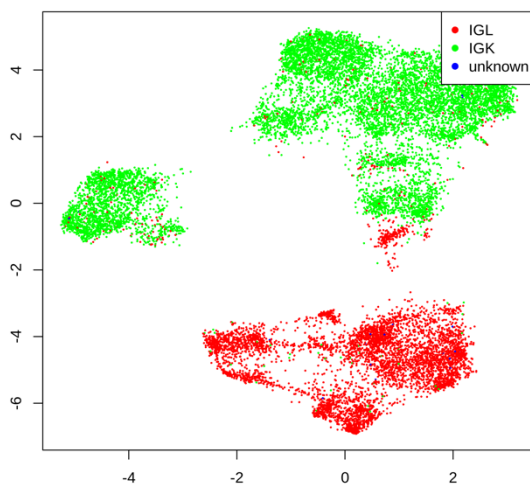


図 1 抗体立体構造の UMAP

### まとめ、今後の課題

本課題では当研究室で取得したヒト抗体アミノ酸配列に対して分子動力学シミュレーションを行い、8,585 種類の抗体に対する経時的立体構造データを得た。また、このデータをもとに解析を行い、抗体の立体構造に関するランドスケープ、およびクローン内・クローン間の立体構造の差異に関する知見を得ることができた。

ここで得られた結果は抗体の構造多様性を探る上で

重要であり、今後の解析の基盤的データとして用いられる予定である。

### 参考文献

- [1] Schritt, D. et al. Repertoire Builder: high-throughput structural modeling of B and T cell receptors. *Molecular Systems Design & Engineering* 4, 761-768 (2019).
- [2] Gupta N. T. et al. Change-O: a toolkit for analyzing large-scale B cell immunoglobulin repertoire sequencing data. *Bioinformatics* 31, 3356-8 (2015).