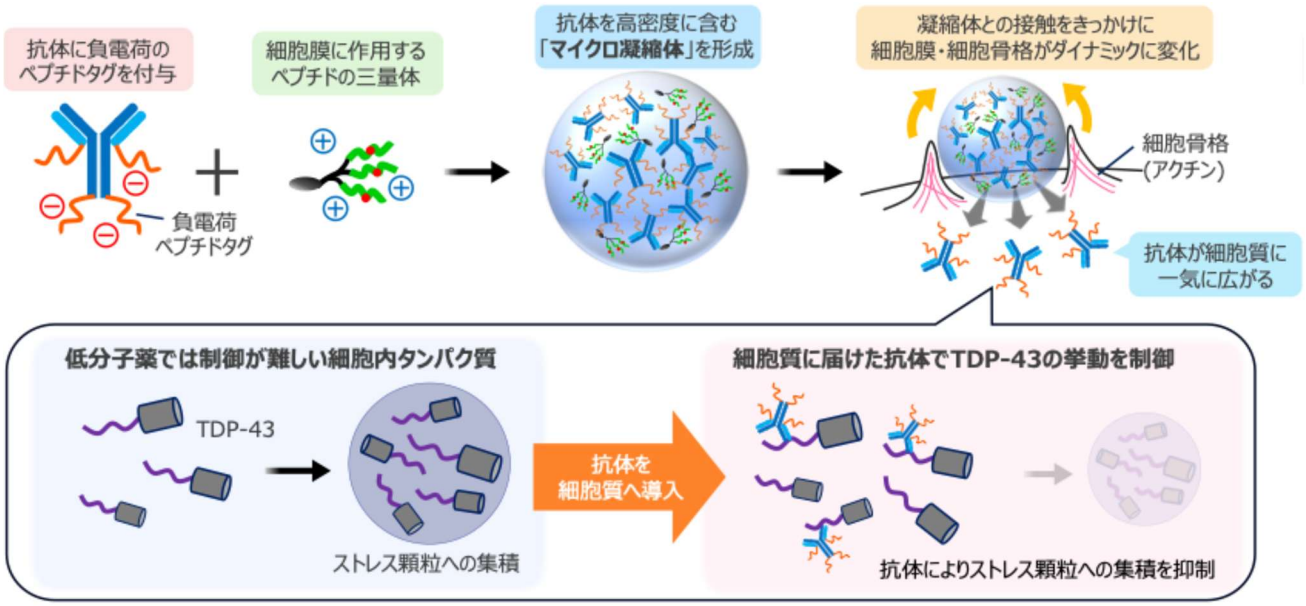
一気に細胞質に届く抗体をデザインする

―細胞内タンパク質を抗体で制御―

概要

京都大学化学研究所の川口祥正助教、同大学院薬学研究科二木史朗特任教授らの研究グループは、東北大学学際科学フロンティア研究所／大学院生命科学研究科の奥村正樹准教授（ディスティングイッシュトアソシエイトプロフェッサー）、同所属の渡部マイ特任助教、九州大学先導物質化学研究所の田中賢教授、塩本昌平助教（特定プロジェクト教員）（現東京理科大学助教）、関西医科大学の清末優子教授、東京科学大学の荒川聡子教授（現理化学研究所チームディレクター）と共に通常は細胞膜を通過できない抗体に負電荷をもつペプチドタグを付加し、マイクロ凝縮体を形成させることで、抗体を細胞質へ効率よく送り届ける技術を開発し、導入した抗体による細胞内タンパク質の制御に成功しました。この抗体を高密度に含むマイクロ凝縮体は、抗体に負の電荷をもつ短いペプチドを付加し、細胞膜に作用するペプチドの三量体と混合することで、形成させることができます。このマイクロ凝縮体を細胞に加えると、凝縮体との接触をきっかけに細胞膜や細胞骨格が大きく変化するとともに、抗体が細胞質へ急速に広がる様子が観察されました。筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患との関連が知られる TDP-43[*1] を認識する抗体を細胞内へ導入したところ、TDP-43 がストレス顆粒[*2] へ集まる現象を抑制しました。本成果は、従来の低分子薬では制御が難しかった細胞内タンパク質を抗体によって制御するための基盤技術として、生命科学研究への幅広い応用が期待されます。

本研究成果は、2026 年 11 月 16 日午前 10 時（ロンドン時間）に国際学術誌「*Nature Communications*」にオンライン掲載されました。



負電荷ペプチドタグを付加した抗体は、細胞膜に作用するペプチドとマイクロ凝縮体を形成し、細胞膜や細胞骨格の変化を伴って抗体を細胞質へ送り届ける。細胞内へ導入された抗体は TDP-43 を認識し、ストレス顆粒への集積を抑制する。（イラスト作成者：川口祥正）

１．背景

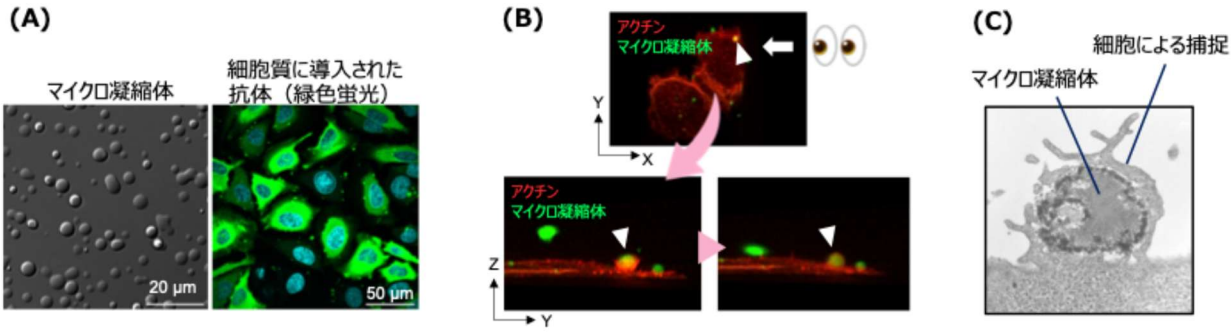
抗体（IgG）[*3]は、特定のタンパク質を高い精度で認識できることから、医薬品や生命科学研究に広く利用されています。しかし、抗体は分子が大きく細胞膜をほとんど通過できないため、その標的は細胞表面や細胞外の分子に限られています。一方、細胞内には、天然変性タンパク質[*4]やタンパク質間相互作用など、病気に関わっているものの、従来の薬では制御することが難しい標的が数多く存在します。抗体を細胞質へ直接届けることができれば、こうした細胞内タンパク質を高い精度で捉え、その働きを調べたり制御したりできる可能性があります。

研究グループはこれまで、細胞膜に作用する正電荷のペプチド L17E を 3 分子連結した $FcB(L17E)_3$ と抗体を組み合わせることで、抗体を含む微小な集合体「マイクロ凝縮体」を形成し、抗体を細胞質へ送り込む方法を開発してきました。しかし、従来法では抗体を負電荷性の蛍光色素で化学修飾する必要があり、抗体の均一性や機能への影響が課題でした。そこで本研究では、負電荷をもつペプチドタグを付加した均一な抗体を設計し、$FcB(L17E)_3$ と組み合わせることでマイクロ凝縮体を形成しました。そして、マイクロ凝縮体によって抗体がどのように細胞質へ送り込まれるのか、さらに、導入した抗体によって細胞内の天然変性タンパク質を制御できるのかを明らかにすることを目指しました。

２．研究手法・成果

研究グループは、抗体の軽鎖と重鎖に、負の電荷をもつアミノ酸であるグルタミン酸（E）と、芳香族アミノ酸であるチロシン（Y）からなる負電荷ペプチドタグを付加した抗体「LHAT-IgG」を作製しました。この抗体を $FcB(L17E)_3$ と混合すると、生理的な塩濃度でもマイクロ凝縮体を形成することが分かりました。さらに、血清を含む培養液中で細胞に添加したところ、最も効率の高い組み合わせでは、50%以上の細胞に対して抗体を細胞質へ送達することができました。これにより、従来必要であった蛍光色素による抗体の化学修飾を行うことなく、マイクロ凝縮体を形成し、抗体を細胞質へ送達することが可能になりました。

次に、抗体が細胞質へ入る過程を共焦点顕微鏡や格子光シート顕微鏡[*5]などで詳しく観察しました。特に格子光シート顕微鏡を用いることで、従来の顕微鏡観察では捉えることが難しかった、マイクロ凝縮体に対する細胞骨格のダイナミックな変化を三次元で観察できました。マイクロ凝縮体が細胞表面に接触すると、細胞骨格を構成するアクチンが集まり、細胞膜が凝縮体を包み込むように変形しました。また、共焦点顕微鏡を用いた観察では、マイクロ凝縮体の取り込みに伴って抗体が放出され、数分で細胞質全体へ広がる様子を捉えました。電子顕微鏡でも、細胞から伸びた突起がマイクロ凝縮体を捕らえる様子を示す特徴的な形態が観察されました。



(A)マイクロ凝縮体の画像（左）と抗体が細胞質に送達された細胞の画像（右）。(B)格子光シート顕微鏡によって三次元撮影された動画のスナップショット。細胞骨格（アクチン）によってマイクロ凝縮体が覆われ細胞内に取り込まれる様子の撮影に成功（下段）。(C)電子顕微鏡によって撮影された細胞の画像。細胞によりマイク

ロ凝縮体が捕捉される様子を観察。

さらに、この方法で細胞内タンパク質の働きを制御できるかを検証しました。筋萎縮性側索硬化症（ALS）や前頭側頭型認知症（FTD）との関連が知られる TDP-43 を認識する抗体を細胞内へ導入したところ、ストレスによって TDP-43 がストレス顆粒へ集まる現象が大きく抑制されました。

加えて、ペプチドタグの配列がマイクロ凝縮体の性質にどのように影響するかを理解するため、凝縮体の物理化学的な性質についても解析しました。その結果、タグ配列の違いによって、凝縮体の安定性や硬さ、凝着性などが異なることが分かりました。

３．波及効果、今後の予定

本研究では、細胞膜を通過できない抗体に負電荷をもつペプチドタグを付加することでマイクロ凝縮体を形成し、抗体を細胞質へ効率よく送り届けることに成功しました。さらに、導入した抗体によって細胞内タンパク質の挙動を変化させられることを示しました。

細胞内には、天然変性タンパク質やタンパク質間相互作用など、従来の低分子薬では制御することが難しい標的が数多く存在します。本技術によってさまざまな抗体を細胞質へ届けることができれば、こうした分子の機能を生きた細胞内で調べる研究ツールとしての利用に加え、将来的には細胞内の疾患関連タンパク質を標的とする技術への展開が期待されます。

また、本研究では、細胞がマイクロ凝縮体を取り込む際に、一般的な細胞内取り込みとは異なる特徴的な細胞膜や細胞骨格の動きが観察されました。今後、マイクロ凝縮体の物理化学的性質とともに、この取り込み機構をさらに詳しく解析することで、細胞が細胞外のマイクロ粒子を認識し、取り込む仕組みの理解につながることも期待されます。

４．研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP21H04794、JP23K17412、JP24H00051、JP22K15250、JP24H00842）、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 CREST（JPMJCR18H5）、JST 戦略的創造研究推進事業 ACT-X（JPMJAX2224）、JST 創発的研究支援事業（JPMJFR2406）、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム（SPRING）（JPMJSP2110）日本医療研究開発機構（AMED）（JP24ym0126814、25ak0101264h0001、26ak0101264h0002）、学際統合物質科学研究機構、京都大学「いしずえ 2024」の支援を受けて実施されました。

＜用語解説＞

※1　TDP-43

RNA や DNA に結合するタンパク質である。筋萎縮性側索硬化症（ALS）や前頭側頭型認知症（FTD）などでは、TDP-43 の細胞内局在や凝集状態に異常がみられることが知られている。

※2　ストレス顆粒

細胞が酸化ストレスなどを受けた際に、RNA やタンパク質が一時的に集合して形成される、膜を持たない細胞内構造体である。TDP-43 などのタンパク質も、条件に応じてストレス顆粒へ集積する。

※3　抗体（IgG）

特定の分子を高い選択性で認識して結合するタンパク質である。医薬品や生命科学研究に広く利用されているが、親水性であり、分子サイズが大きいため、通常は細胞膜を通過できないことが医薬品としての展開を妨げている。

※4　天然変性タンパク質

単独では一定の立体構造をとりにくいタンパク質、またはタンパク質領域である。さまざまな分子と相互作用して細胞機能を調節するが、明確な薬剤結合部位を持たない場合が多く、従来の低分子薬では標的にすることが難しいとされている。

※5　格子光シート顕微鏡

細胞への光ダメージを抑えながら、高速かつ高い空間分解能で細胞を三次元観察できる顕微鏡である。従来の顕微鏡では捉えることが難しかった、細胞骨格が立体的に変化する様子を、時間を追って連続的に観察することができる。

＜研究者のコメント＞

細胞内には、病気に関わっているにもかかわらず、現在の技術では制御が難しい標的が数多く残されています。本研究では、さまざまな標的を高い選択性で認識できる抗体を、効率よく細胞内へ送り届ける汎用的な技術を開発しました。この技術を多くの生命科学研究者に活用していただくことで、これまで十分に分かっていなかった細胞機能の解明につながることを期待しています。さらに将来的には、本技術を発展させることで、細胞内の疾患関連分子を標的とした治療にもつなげていきたいと考えています。（川口祥正）

＜論文タイトルと著者＞

タイトル：Burst-like intracellular antibody infusion via membrane-permeabilizing peptide microcondensates

著　　者：Yoshimasa Kawaguchi, Megumi Kiyokawa, Daisuke Yamasaki, Mai Watabe, Shohei Shiomoto, Yuko Mimori-Kiyosue, Satoko Arakawa, Masaru Tanaka, Masaki Okumura, Shiroh Futaki（川口祥正、清川めぐみ、山﨑太輔、渡部マイ、塩本昌平、清末優子、荒川聡子、田中賢、奥村正樹、二木史朗）

掲 載 誌：*Nature Communications*　　DOI：10.1038/s41467-026-78720-5