

タンパク質の凝集抑制高分子デバイス

■研究者のプロフィール

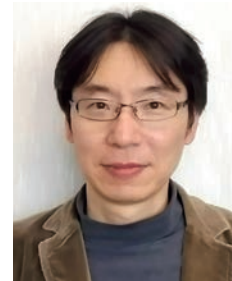
北陸先端科学技術大学院大学 (JAIST)
物質化学フロンティア研究領域
教授・博士(工学)

まつむら かずあき
松村 和明

TEL : 0761-51-1680

E-mail : mkazuaki@jaist.ac.jp

URL : https://matsu-lab.info/



研究シーズの概要

1. はじめに

「バイオマテリアル」は、私たちの体を構成する器官や組織に接して、機能の診断や治療を行ったり、傷ついた部分を補ったりする目的で使われる素材のことで、「生体材料」とも呼ばれます。具体的な使用例としては、人工臓器、インプラント、手術や治療で用いる医療材料などが挙げられます。素材は、金属、セラミックス、合成高分子、生体由来材料に分かれますが、私の研究室では「高分子化学」を用いたバイオマテリアルを研究しており、具体的には、タンパク質などの生体分子が持つ生体機能を制御・回復させるような機能性バイオマテリアルの研究を行っています。本稿では、「タンパク質の凝集^{*1}抑制作用」に関する研究成果を解説いたします。

タンパク質の変性および凝集は、医薬品開発やバイオ医療分野における重要な課題の一つです。特に、高温、低温、pH変化、力学的ストレスなどの環境ストレスはタンパク質の立体構造を変化させ、機能喪失や免疫応答の引き金となります。これに対処するため、タンパク質を安定化する高分子材料の開発が進められています。

従来、糖類、アミノ酸、グリセリンなどがタンパク質凝集抑制剤として利用されてきましたが、これらの化合物は溶液からの分離が困難であり、製剤化に課題がありました。本稿では、特に双性イオンポリマー (zwitterionic polymer) の一種である「ポリスルフォベタイン (poly-SPB)」を用いたタンパク質保護技術と、そのナノ構造化による分離可能なタンパク質保護材料についても詳述します。

2. poly-SPBを用いたタンパク質保護

(1) poly-SPBの特性とタンパク質保護機構

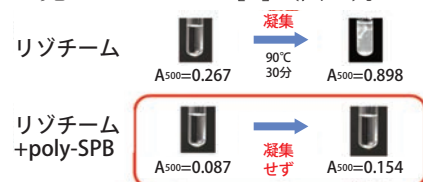
タンパク質は、多数のアミノ酸が結合した高分子化合物で、私たちの細胞を構成する主要な成分であり、筋肉・臓器・皮膚・毛髪などの体構成成分、ホルモン・酵素・抗体などの体調節機能成分を含んでいます。

タンパク質は、アミノ酸がペプチド結合で鎖のようにつながった「ポリペプチド鎖」からできています。通常、この鎖が複雑に折りたたまれて立体的な高次構造をとることで、それぞれのタンパク質に特有の機能を果たしていますが、タンパク質が熱にさらされると、この高次構造が破壊され、タンパク質の機能が失われます。これを「タンパク質の熱変性」と呼びます。

熱変性によってタンパク質の立体構造が崩れるとタンパク質同士がくっつきあって集まっていきます。これを「熱凝集」と言います。

私たちのグループは、防汚表面コーティングやカテーテルの表面コーティングなどに利用されている poly-SPB という高分子化合物が、優れた熱凝集抑制効果を持つことを見いだしました [1] (図1)。

また、薬のコーティング等に広く使用されている「ブチルメタクリレート (BuMA)」という物質を導入すること



poly-SPB添加によりリゾチームの凝集が抑制される。

図1 poly-SPB添加によるリゾチームの熱凝集抑制効果

^{*1} タンパク質が持つ非常に精巧な立体構造が何らかの要因で失われると、水溶液中で分散していたタンパク質分子が多数集合し、大きな塊状になること。この現象によりタンパク質はその活性を失うこととなる。

で、より効率的な凝集抑制が可能となることも分かってきました。

(2) 変性タンパク質の再フォールディング促進

poly-SPBは単なる凝集抑制にとどまらず、一度変性したタンパク質の再フォールディング(refolding)^{*2}を促進する作用も持っています。インスリンをモデルとした研究では、poly-SPBが凝集したインスリン分子の可溶化を促し、元の構造へと復元する効果が確認されています [2]。

3. ナノ構造化による分離可能なタンパク質保護材料

(1) 自己組織化ミセルを用いたタンパク質保護システム

自己組織化ミセルとは、親水部（水になじみやすい部分）と疎水部（油になじみやすい部分）を合わせ持つ分子が水や油などの溶媒中に溶け、ミセルと呼ばれる集合（石鹸のような界面活性剤の集合体）を形成する現象です。

タンパク質保護材の主要な課題は、溶液からの分離が困難である点にあります。これを解決するために、自己組織化ミセルを用いた新しいタンパク質保護技術を開発しました [3]。

タンパク質分子がミセルと相互作用することで、変性や凝集が効果的に抑制されます。また、遠心分離によりミセルとタンパク質を分離することが可能であり、保護対象のタンパク質を効率よく回収することができます（図2）。

(2) 応用可能性と実用化の展望

この自己組織化ミセル技術は、ワクチンや抗体

医薬品などの安定的保管、輸送に特に有望です。加えて、細胞培養やバイオリアクターでのタンパク質安定化技術としても応用が期待されています。

今後の研究課題として、分子設計のさらなる改良により、さまざまなタンパク質に対する適用可能性の拡大が挙げられます。

4. まとめ

本稿では、poly-SPBを基盤とするタンパク質保護高分子の特性と、分離可能なタンパク質保護材料であるBuMAについて紹介しました。特に、自己組織化ミセルの導入により、バイオ医薬品やタンパク質製剤の新たな展開が期待されます。今後、より多様なタンパク質に対する応用が進むことで、本技術の実用化が加速されるでしょう。

参考文献

- [1] R. Rajan, K. Matsumura. J. Mater. Chem. B, 3, 5683-5689 (2015)
- [2] R. Rajan, et al., Macromol. Biosci., 18, 1800016 (2018)
- [3] R. Rajan, K. Matsumura. Nanoscale Adv., 5, 1767-1775 (2023)

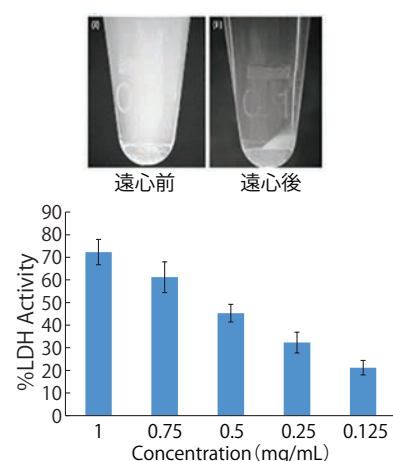


図2 ミセル型保護高分子の乳酸脱水素酵素(LDH)^{*3}凝集抑制効果

上段左：ミセルとLDHの混合液
上段右：遠心分離によりミセルのみ沈殿回収
下段：LDHの40℃加熱による失活に対し、1mg/mLの添加濃度で70%程度酵素活性残存

※2 変性したタンパク質を変性前の活性の構造に戻すこと。

※3 体内の糖質をエネルギーに変えるタンパク質。

研究キーワード

- ◎ タンパク質凝集抑制
- ◎ 再生医療
- ◎ 機能性高分子
- ◎ バイオマテリアル

利用が見込まれる分野

- ◎ バイオ医薬品の製造工程効率化
- ◎ バイオ医薬品の長期保存・輸送

今後の展望

今後、より低濃度での高効率タンパク質保護技術の確立や、さまざまなバイオ医薬品への適用拡大が期待されます。また、分離プロセスのさらなる最適化により、製造工程の簡素化とコスト削減が実現可能となります。特に、抗体医薬品やワクチンの保存技術としての応用は大きな市場価値を持つものであり、実用化が望まれます。

産業界へのメッセージ

タンパク質保護技術は、医薬品、バイオ製剤、ワクチンの保存・輸送に有用な技術です。特に自己組織化ミセル技術は、低温輸送コスト削減や品質維持に貢献することが期待できます。ご関心のある方はぜひご連絡ください。

産学連携をお考えの方は上記または次の担当部署までお問い合わせください。

- ◎北陸経済研究所 地域開発調査部
- ◎北陸銀行 コンサルティング営業部 地域創生室

前田 TEL：076-433-1134
水上 TEL：076-423-7180