



## 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

平成29年9月28日  
岡山大学

報道解禁：平成29年9月29日（金）午後6時（新聞は30日朝刊より）

# タンパク質が加熱失活する過程を解析する新手法を開発

## ～タンパク質耐熱化の設計指針に～

岡山大学大学院自然科学研究科（生命医用工学）の二見淳一郎准教授の研究グループは、タンパク質を加熱して不可逆的に変性・失活する際の「起点」を解析する新手法を開発しました。本研究結果は9月29日、英国の科学雑誌「*Scientific Reports*」に掲載されます。

20種類のアミノ酸から構成されるタンパク質は、特定の立体構造を形成してさまざまな生命機能を発現する万能素材です。タンパク質は複雑な立体構造を形成・維持するために、システインというアミノ酸の側鎖同士が架橋したジスルフィド（SS）結合を「柱」のように利用しています。タンパク質を加熱すると立体構造が崩壊した変性状態になりますが、この「柱」さえ無傷であれば冷却後に元の立体構造に戻れるタンパク質が多くあります。二見准教授らの研究グループは、加熱によりタンパク質分子内のSS結合が壊れ始めると連鎖的に壊れていく機構に着目。その反応の起点となるチオール／ペルチオール基を速やかに消去するメタンチオスルホン酸系の試薬を添加することで、タンパク質の不可逆熱失活を大幅に抑制できることを発見しました。

今回の研究手法を活用すれば、個々のタンパク質の加熱失活の弱点を探り、産業利用に有益なタンパク質の耐熱化を進める上で重要な情報を得ることができます。

### <業績>

二見准教授らの研究グループは、タンパク質を加熱して不可逆的に変性・失活する際の「起点」を解析する新手法を開発しました。

20種類のアミノ酸がペプチド結合を介して直鎖状につながったタンパク質は、生理的な条件下で特定の立体構造を形成して多彩な機能を発現しています。ヒトの血液や体液中を循環しているタンパク質は、長期間安定に機能する必要があり比較的高い安定性を有するように進化してきました。タンパク質の立体構造形成と安定性の向上には、タンパク質分子内のシステインの側鎖同士が架橋したSS結合が重要な寄与をしています。タンパク質は加熱をすると立体構造が崩壊した変性状態になりますが、この際、SS結合が無傷であると冷却後に再び自発的に元の立体構造に戻れるタンパク質が多くあります。つまりSS結合はタンパク質の構造を形成する「柱」であり、これを守る工夫がタンパク質の耐熱性向上の鍵となります。二見准教授らの研究グループは、加熱によりタンパク質分子内のSS結

## PRESS RELEASE

合が壊れ始めると連鎖的に壊れていく機構に着目。その反応の起点となるチオール／ペルチオール基を速やかに消去するメタンチオスルホン酸（MTS）系の試薬を添加することで、タンパク質の不可逆熱失活を大幅に抑制できる例があることを発見しました。また、他のタンパク質を安定化する添加剤との併用で、さらなる改善が見込めることも見出しました。タンパク質の加熱によりSS結合が壊れると、反応性の高いチオール／ペルチオールが生じます。この量ごく微量であっても連鎖的にSS結合が組み変わる化学反応が進行してしまうため、速やかにチオール／ペルチオールを保護できるMTS系試薬を添加することでタンパク質の加熱による不可逆失活が大幅に抑制できます（図1）。また、タンパク質の種類によってはMTS系試薬の添加で全く安定化できないタンパク質もありました。このタイプのタンパク質はSS結合の維持だけでは耐熱化が期待できないことが予測できます。この手法は各タンパク質の加熱による不可逆失活が進行する「弱点」を診断するために有用で、タンパク質の耐熱化の設計指針の策定に役立ちます。

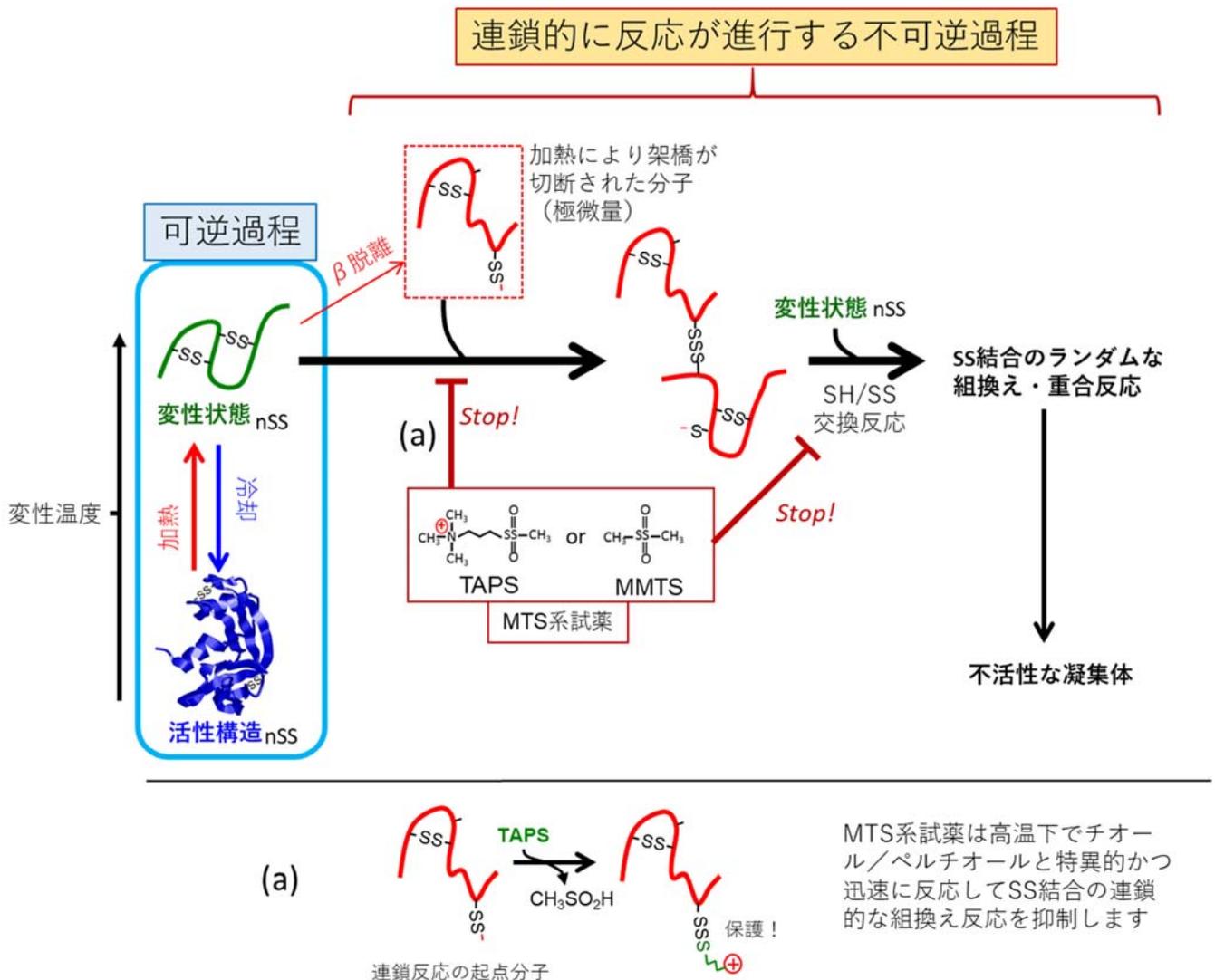


図1. タンパク質のSS結合の崩壊に起因する不可逆失活とその抑制法



## PRESS RELEASE

MTS 系試薬の反応特異性を上手く活用した本手法は、二見准教授らの研究グループが開発中の「変性タンパク質の可溶化技術を活用したがん免疫治療の診断薬開発」<sup>1)</sup> にヒントがありました。変性タンパク質の可溶化技術には MTS 系試薬をタンパク質のチオール基に化学修飾する過程が含まれており、この反応の迅速性を見てきました。本研究ではこの知見をタンパク質の不可逆失活過程の解析に生かす着想が成果につながりました。

### <論文情報等>

著者： Futami J, Miyamoto A, Hagimoto A, Suzuki S, Futami M, Tada H.

論文名： Evaluation of irreversible protein thermal inactivation caused by breakage of disulphide bonds using methanethiosulphonate

掲載誌： *Scientific Reports*

掲載号： Volume 7 (2017)

掲載日：平成 29 年 9 月 29 日（報道解禁は、イギリス時間午前 10 時、日本時間午後 6 時）

オンライン： [www.nature.com/articles/s41598-017-12748-y](http://www.nature.com/articles/s41598-017-12748-y)

### <参考>

1) 「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](http://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id347.html)

本研究は、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）の科学研究費補助金（基盤研究 B・16H04580）等の助成を受けて実施しました。

### <お問い合わせ>

岡山大学大学院自然科学研究科

生命医用工学専攻(工学部・化学生命系学科)

准教授 二見淳一郎

(電話番号)086-251-8217

(HP) <https://www.okayama-u.ac.jp/user/proteng/>