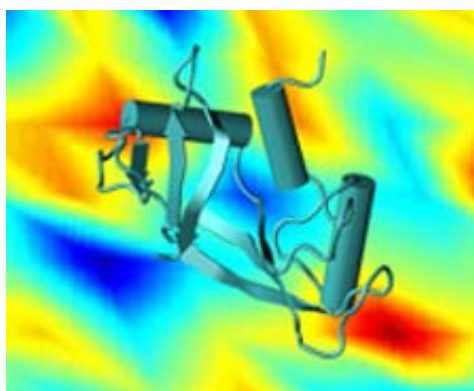


【産業技術】ライフサイエンス

タンパク質の劣化を防ぐ甘いコーティング(米国)

「シュガーフロスト(糖衣)」はコーンフレークの甘みづけに利用されるだけでなく、重要な治療用タンパク質の劣化を防ぐためにも役立てられている。タンパク質製剤には、室温での保存を可能にするために糖質が安定剤として添加されているが、このような糖の安定剤としての適性を評価する低価格かつ効果的な方法を米国国立標準技術研究所(National Institute of Standards and Technology : NIST)の研究者らが開発した。この研究は、米国化学会(American Chemical Society:ACS)第 236 回総会において発表された¹。



この画像は、コンピュータでシミュレーションされたガラス状物質(ガラス状の糖など)の応力場²と、その前方にあるタンパク質のリボンモデルである。NIST の研究者らは、タンパク質製剤を室温で保存するための安定剤としての糖の適性を素早く評価する低価格で効果的な手法を開発した。

Credit: NIST

インスリンやワクチンなどのタンパク質製剤を安全に利用するためには、製造された薬剤のタンパク質を安定化させる必要がある。治療用タンパク質の保存には、過去 30 年間にわたり、冷凍乾燥(フリーズドライ)処理を施したタンパク質をさまざまなガラス状の糖質でできた薄膜でコーティングするという方法が用いられてきた。この処理を行うことによって、これらのタンパク質は長期間安全に保存できるようになる。しかし安定剤として適した糖の組成に関しては、一般的な指針はあるものの、製薬会社は基本的に試行錯誤を繰り返して開発を進めている。そのため、たとえばある糖組成物のガラス状組織が安定剤として適した性質を持つかどうかを判断するには、長ければ 2 年間もかかる場合もある。今回開発された手法を用いれば、安定剤に適した組成物を選びやすくなり、室温で薬剤を安定させることがこれまでよりも容易になる。保管状態を管理できない環境で薬剤を使用する場合、その薬剤が室温保存できるか否かは非常に重要な問題である。

NIST が過去に行った中性子散乱³を用いた実験から、糖を急速に固体化させてタンパク

¹ M. T. Cicerone and J. M. Johnson. Hydrogen bond network lifetime as an indicator of protein stability in pharmaceutical preparations. Biophysical & Biomolecular Symposium: Current Challenges in Protein Formulations. 236th ACS National Meeting, Philadelphia, Penn., Monday, Aug. 18, 2008.

² 応力(外力と釣り合いを保つために物体内部で発生する力の大きさや方向)の分布。

³ 中性子が物質にぶつかったときに散乱する(方向・速度・スピンの向きが変化する)現象。この散乱の仕方を計測することにより、物質内の原子や磁氣的構造を調べることができる。

質分子の 1 ナノ秒以下の動きを封じるとタンパク質の変性を効果的に防げるということがわかっており⁴、今回の研究はこの結果を踏まえたものであった。今回の研究では水素結合⁵による糖の固定に関連した実験が重点的に行われ、それらの結果から、蛍光プローブ⁶を使って水素結合の寿命を直接計測できるということがわかった。この方法は中性子を使うよりも遙かに簡単であり、日常的な組成評価の手法として取り入れることも可能である。

水の特性の多くは水素結合に由来しており、室温で液体であるのもそのひとつである。また生物の体液もすべて水が主成分であることから、水素結合に基づいた特性を有している。もしも水素結合が存在しなければタンパク質は折りたたみ構造⁷を形成することができず、生命が存在することも不可能であった。タンパク質製剤の保存に利用される糖質は、セメントのように振る舞い、水に代わってタンパク質と結合し、タンパク質がその場所で動かないように固定する。室温で固体となる糖は通常は規則的な結晶構造を持つが、液糖が急速に冷凍された場合にはこのような結晶を形作ることができない。NIST の主任研究者である Marc Cicerone によれば、不規則に並んだ糖分子が、閉じこめられたタンパク質を手袋のようにぴったりと包み込んで、タンパク質の化学分解を引き起こす分子の運動を「固める」のだという。

研究チームは蛍光プローブを使って、凍結乾燥したタンパク質の組成が安定したものになるかどうかを数分以内で示すことに成功した。これにより「様子を見ながらのアプローチ (wait and see)」という現行の手法と比べて時間と経費が削減されることになる。

「利用に制限のある国立施設でしか実施できない中性子散乱を使った緩和測定に代わるものとして、定常状態の蛍光を測定するという既存の技術に基づいた誰にでも利用できる測定方法を開発した。」Cicerone はこのように言う。「今回開発したこの新しい手法は、製薬会社にとっても導入しやすいものとなるだろう。」

この技術が実用化されれば、冷却設備が少ない(あるいは存在しない)環境でも利用できる医薬品の開発に役立つことになる。

翻訳：桑原 未知子

出典：Candy-Coating Keeps Proteins Sweet

http://www.nist.gov/public_affairs/techbeat/tb2008_0819.htm#sugar

⁴ Keeping Drugs Stable without Refrigeration

http://www.nist.gov/public_affairs/techbeat/tb2004_0616.htm#drugs

⁵ ある分子に含まれる正に帯電した水素(H)原子と別の分子に含まれる負に帯電した原子が引き合っている分子間結合のこと。DNA の二重らせんやタンパク質の立体構造などは水素結合によって形成される。

⁶ 標的分子と反応あるいは結合し、蛍光を利用してその分子の位置や量を検出する化合物。

⁷ 複数のアミノ酸が鎖状に連なったもの(1次構造)が複雑に折りたたまれることによりタンパク質の立体構造が形成される。この構造形成のことを「折りたたみ」あるいは「フォールディング」などと呼ぶ。