

# 高濃度タンパク質溶液の理解と 会合・凝集・溶解の制御

## 特集によせて

白木賢太郎

タンパク質溶液の取扱いは、今もなお難しい問題である。超巨大タンパク質や膜タンパク質の精密な結晶構造が21世紀のノーベル賞リストにずらりと並ぶなかで、当たり前のようなことにも手こずっているのが現状だ。

日常に近いタンパク質溶液ほど難しい。たとえば、ゆで卵になる温度を、何か工夫をして10°C上げることができるのだろうか。卵黄が脂質とタンパク質のエマルジョンなので全卵はタンパク質科学ではお手上げだが、卵白は濃厚タンパク質溶液なのでぎりぎり手が届くテーマだ。本特集からアイデアを借りると、いろんな工夫を思いつく。

タンパク質の凝集を防ぐために添加物を使うなら、チオシアン酸やヨウ化物イオンなどのカオトロープが使えるだろう(青木ら)。しかし、カオトロープはタンパク質を変性させるので、一定以上の濃度になるとかえって熱凝集を早める可能性がある(吉澤ら)。そのために、タンパク質の溶解性を改善するアルギニンの方が良いかもしれない(平野)。アルギニンはタンパク質の立体構造を壊さずうまく分子間会合をおさえてくれるからだ(荒川ら)。

卵白の主成分のオボアルブミンよりも先に、別のタンパク質が熱変性するなら、それを核として全体の凝集は進むのだろうか。もしくは、熱で凝集しないオボムチンなどのタンパク質をうまく活用する方法もあるだろうか。こうした多成分・高濃度タンパク質の凝集制御は、基礎的にも食品科学としても興味深いが、分光学や生物物理学ではアプローチが難しいテーマである(半田)。

卵白の濃度を変えるとどうなるだろうか。薄めるほど凝集する温度は上がりそうだが、研究室の大学院生・岩下が実際に調べてみたところ、1 mg/mL(試験管内でのタンパク質研究によく用いられる濃度)と、100 mg/mL(食品として用いられるゲル化する濃度)の卵白の熱による凝集温度は変わらなかったのである。不思議なものだが、これぞ実験科学である。

このように、卵白が固まるようなありふれた現象の理解や制御が難しい一方で、タンパク質の測定法や精製法は著しく進歩してきた。水分子といえば、少し前までは、カラフルなタンパク質を際立たせる黒塗りの背景のような扱だったが、現在では高濃度タンパク質のまわりに

ある水和をテラヘルツ分光で定量できるようになっている(青木ら)。タンパク質の精製法にもタンパク質溶液をデザインする繊細な面白さが詰まっている(荒川ら)。今世紀に入って、抗体製剤が低分子の化合物薬を上回る市場規模になってきたが<sup>1)</sup>、コストがかかる精製法を洗練させるためには、高濃度のタンパク質と担体や他分子との相互作用の理解が鍵になる。

タンパク質に高分子電解質を非共有結合的にまわらせることで、安定性や活性を制御する技術も登場した。高分子を非共有結合させたタンパク質は、凝集状態と分散状態を制御しやすくなる(栗之丸)。高分子を使うと酵素機能を電灯のトグルスイッチのように切り替えられるので、クルードな溶液にある分子を高感度で検出できるバイオセンサーにも応用できる(富田ら)。このように、異種分子との弱い相互作用でタンパク質の物性や機能が大きく変わる現象を見ていると、細胞内でのタンパク質の振る舞いは、試験管内の理想条件での研究では理解できないのだろうと思う。

そもそも、タンパク質溶液を室温保存するだけでも難題である。ある研究者が「濃い抗体溶液を、室温で1年間保存できる技術ができると、その特許価値はジャンボジェットが何機も買えるくらいある」と冗談めかして言っていたが、エッペンにジャンボジェットが入るのだ。一品目で何千億円もの市場価値を生み出す抗体製剤を想像すると、あながち大げさではない。冷蔵での製造過程から輸送や保存、製剤の形態にまで影響をおよぼすからだ。

本特集では、高濃度のタンパク質溶液を理解し制御する研究を広く紹介してみたい。異種分子が含まれた、非特異的な多数の相互作用の中にあるタンパク質をいかにして制御するか、これは生物工学から見ても重要な課題だと思う。いずれのテーマも分かっていないことの方がはるかに多く、知れば知るほど奥深いものである。何か研究のヒントになると幸いである。多忙な中、ご執筆いただいた皆様と、特集の機会を頂いた筑波大学の橋本義輝先生にも感謝いたします。

1) 長森英二ら：生物工学, 92, 468 (2014).