

## 膜タンパク質測定を中心とする創薬への貢献

株式会社 島津製作所

分析計測事業部グローバルアプリケーション開発センター

中家修一

近年、開発/上市が急増している抗体医薬品は、抗体が生体内の特定の分子を認識して結合する能力を利用した治療薬です。この抗体医薬品のターゲットの多くは、細胞同士の連絡役となるシグナルタンパク質や、それを受け取る細胞表面の受容体タンパク質であることが多く、例えばハーセプチンと呼ばれる抗体医薬品は、細胞表面に存在する受容体である HER2 タンパク質を特異的に認識する抗体です。このように、疾患に関係する特定のタンパク質を対象とする医薬品の研究開発では、ターゲットとすべきタンパク質を知ることが重要な要件となります。

対象とすべきタンパク質を知る最初の一步である”タンパク同定”に質量分析計が用いられるようになって 10 年以上が経過し、現在では標準的な手法として定着してきたといえますが、質量分析法にも得手不得手があります。マトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (MALDI 法) は、UV 光を吸収する低分子化合物とタンパク質などの測定対象を混合したものに UV レーザーを照射することで、高分子を壊さずにイオン化する方法ですが、タンパク質やペプチドの測定に通常用いられるマトリックスでは、膜タンパク質のような疎水性領域を多く持つタンパク質やペプチドの高感度測定は困難でした。しかし、マトリックスに関する研究により、これらを高感度に検出できるマトリックスとしてアルキル鎖をその構造内に持つ化合物が利用できることが分かり、これにより膜タンパク質が従来よりも高感度で検出/同定できるようになりました。

一方で、同定されたタンパク質の機能と構造の関係性を知ることも重要です。タンパク質の多くは翻訳後修飾を受けており、特に糖鎖修飾にはタンパク質の機能調節という役割があることが知られています。冒頭でご紹介した HER2 も複数の糖鎖が結合しています。膜タンパク質とは反対に糖鎖は非常に親水性の高い分子で且つイオン化の際に分解し易い成分でもあります。HER2 タンパク質を用いた研究により、液体マトリックスが、この糖鎖を高感度且つ再現性良く測定するのに有効であることが明らかとなりました。

このように、質量分析では、分析対象に適したマトリックスの開発や抽出技術の開発により、これまで分析が難しかった膜タンパク質や、そこに結合する糖鎖についても簡便で且つ高感度に測定することが可能となり、このことが創薬における質量分析の役割をさらに広げるものと期待されます。そこで、新規マトリックスを利用した MALDI-TOF MS による膜タンパク質と糖鎖の測定事例をご紹介します。

さらに、上記に加え、今回はバイオアナリシスの分野に向けて新たに開発された” nSMOL 法”を用いた LCMS/MS による血中抗体濃度測定についても簡単にご紹介します。

《略歴》

2002年 東京大学大学院新領域創成科学研究科修士課程修了

2006年 株式会社島津製作所入社