

2020年7月21日

膜タンパク質を 小サイズで安定に可溶化する技術

京都大学 大学院薬学研究科 薬科学専攻
教授 松崎 勝巳

膜タンパク質

受容体、イオンチャンネルなど

- ・情報伝達、イオン輸送など細胞機能に重要
- ・市販薬の約半数の標的



生命現象の解明
創薬



構造・機能解析
化合物スクリーニング



水に溶けない！



安定に可溶化する必要

膜タンパク質の構造解析

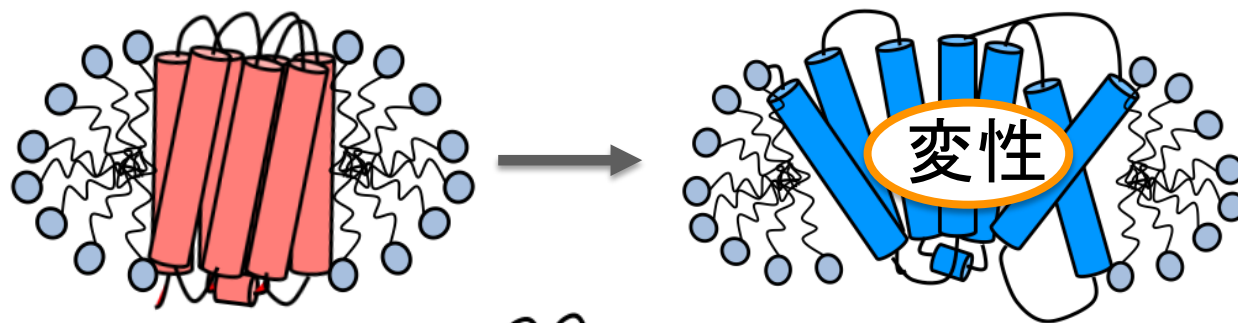
- X線結晶解析: スナップショット
- クライオ電顕: スナップショット
- NMR: 動的構造 (サイズ制限 < 80 kDa)



膜タンパク質 + 可溶化剤

従来技術とその問題点

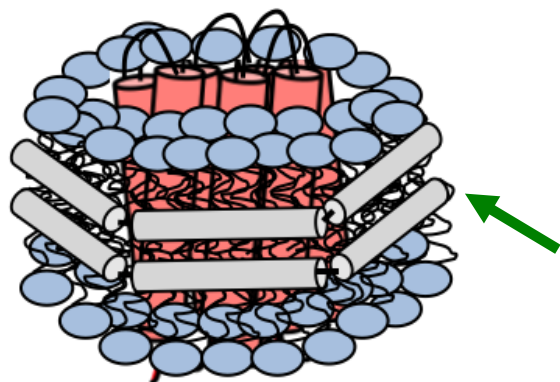
界面活性剤ミセル



膜環境 安定性 サイズ

△ △～× △～×

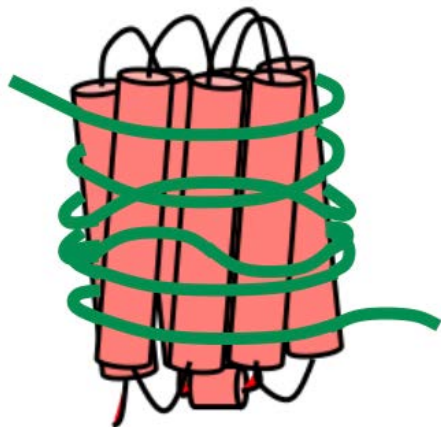
Nanodisc



scaffold
protein or
polymer

○ ○ ×

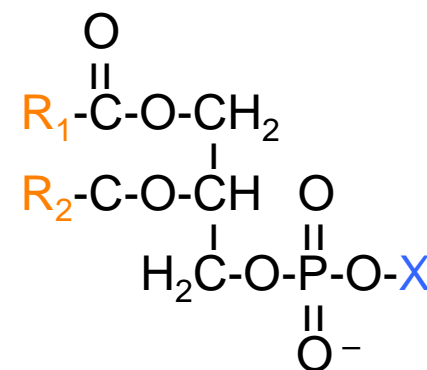
Amphipol
(polymer)



× ○ ○

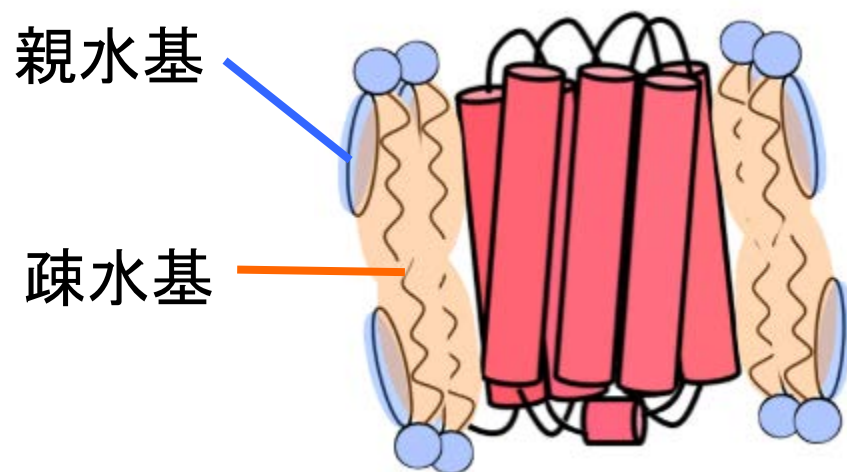
新技術の特徴

◆膜タンパク質を小サイズで安定に可溶化できる可溶化剤の開発を目的とし、生体膜構成成分であるリン脂質を部分構造にもつ **可溶化剤A**と**安定化剤B**をデザインした。



可溶化剤Aで可溶化 → **安定化剤B**を添

加



膜環境 安定性 サイズ

○

○

○

~20分子
(+20 kDa)

既存の界面活性剤との比較

変性

可溶化能

$B > C > \text{本技術} > D > A > E = F$

膜タンパク質安定性

$\text{本技術} > E \gg F > A \gg D > B > C$

サイズ

$D < \text{本技術} = F < A < C = E < B < A$

また、**本技術**は、リン脂質誘導体であるため、**最も膜に近い環境**を与える。

bR可溶化ミセルのサイズ

FCS

	分子量 (kDa)
bR 218 μ M	約46

bR (26.8 kDa) + 可溶化剤20分子

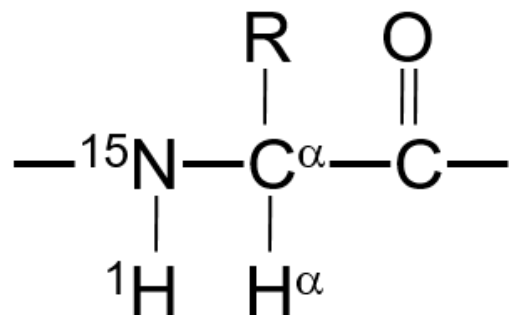
透過型電顕でも確認済み

直径約5 nmの小さなミセルを形成していることが確認された

NMR測定

950 MHz, 40°C

^1H , ^{15}N TROSY-HSQCスペクトル



^1H , ^{15}N TROSY-HSQC
スペクトルにおいて
bR残基数の約8割のピ
ーク数を検出するこ
とができた。

想定される用途

- NMRなどを用いた膜タンパク質の構造研究
- 膜タンパク質の機能研究
- 薬物候補化合物のスクリーニング研究

実用化に向けた課題

- 様々な膜タンパク質への適用による汎用性の確認
- リン脂質誘導体のラインアップの充実
- 低コスト・高効率な合成

企業への期待

- 脂質合成技術を持つ企業へのライセンス供与を希望する(可溶化剤＋安定化剤のキットとして販売)。
- 薬物候補化合物のスクリーニングへの応用の可能性に関し製薬企業との共同研究を希望する。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 新規なステロイド化合物
- 出願番号 : 特願2020-039999
- 出願人 : 京都大学
- 発明者 : 松崎 勝巳、矢野 義明、
高木 麻衣、山岡 庸介、
高須 清誠

お問い合わせ先

国立大学法人京都大学内
株式会社 T L O 京都
京大事業部門 技術移転チーム

T E L 075-753-9150
F A X 075-753-9169
e-mail event@tlo-kyoto.co.jp