

令和2年9月25日  
愛媛大学

## 身体の中のタンパク質の形態を一網打尽に調べる 日米英の国際共同研究による新規プロテオフォーム解析法の開発

愛媛大学先端研究・学術推進機構 学術支援センターの武森信曉講師、愛媛大学大学院医学系研究科の山下政克教授、大洲記念病院の長谷川均リウマチセンター長（前：医学系研究科特任教授）らの研究グループは、米国国立高磁場研究所（NHMFL）、米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校、英国リバプール大学プロテオーム研究センターとの国際共同研究により、生体内におけるタンパク質の多様な形態（プロテオフォーム）を高い精度で計測できる新しい分析手法（PEPPI-MS法）の開発に成功しました。

開発手法を活用して血液中のタンパク質成分を解析することで、病気に特徴的なタンパク質の形態を明らかにすることが可能となるため、将来的には開発技術に基づいて高い精度で疾患を早期に診断する検査法の開発や、個々人の血中プロテオフォーム情報を用いた個別化医療への応用などが期待できます。

本研究は、米国化学会（ACS）の学術雑誌「*Journal of Proteome Research*」9月号に掲載され、『ACS Editors' Choice』に選出されました。『ACS Editors' Choice』は、化学の変革の力を通じて人々の生活を向上させるというACSのコミットメントに則した優れた研究成果に与えられます。

つきましては、是非、取材くださいますようお願いいたします。

掲載誌：Journal of Proteome Research

DOI：10.1021/acs.jproteome.0c00303

題名：PEPPI-MS: Polyacrylamide-Gel-Based Prefractionation for Analysis of Intact Proteoforms and Protein Complexes by Mass Spectrometry

著者：Ayako Takemori, David S. Butcher, Victoria M. Harman, Philip Brownridge, Keisuke Shima, Daisuke Higo, Jun Ishizaki, Hitoshi Hasegawa, Junpei Suzuki, Masakatsu Yamashita, Joseph A. Loo, Rachel R. Ogorzalek Loo, Robert J. Beynon, Lissa C. Anderson, and Nobuaki Takemori

責任著者：武森信曉（愛媛大学）、Lissa C. Anderson（米国国立高磁場研究所）

※送付資料4枚（本紙を含む）

本件に関する問い合わせ先

担当部署 愛媛大学先端研究・学術推進機構  
学術支援センター

担当者名 武森 信曉

TEL：089-960-5499

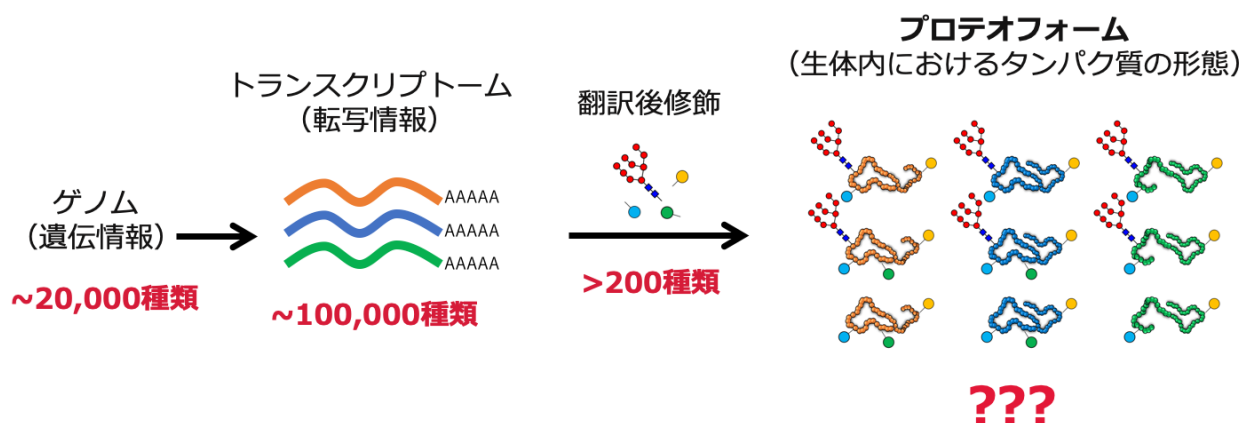
Mail：takemori@m.ehime-u.ac.jp

# 身体の中のタンパク質の形態を一網打尽に調べる

## ～日米英の国際共同研究による新規プロテオフォーム解析法の開発～

### 研究背景

私たち人間の体内では、遺伝子の配列情報に基づいて多種多様なタンパク質が作り出され、生命活動を支えています。生体内においてタンパク質は、リン酸や糖鎖などの様々な分子によって修飾されることによってその構造や活性を変化させ、生理的な機能を発揮します。そのため、生命システムの精巧な働きを分子レベルで理解するためには、生体内におけるタンパク質の多種多様な形態（プロテオフォーム）を正確に把握することが極めて重要となります。しかしヒトの遺伝子（約 20,000 種類）から最終的にどれだけのプロテオフォームが作りだされるのかについては、現在のところまだよくわかりません（下図）。



トップダウン質量分析（注釈1）は、タンパク質の完全長配列を詳細に解読するための画期的な分析法として現在注目されており、高感度化に向けた技術開発が世界的に進められています。近年では、国際コンソーシアム（Consortium for Top-Down Proteomics）によりトップダウン質量分析を用いてヒトのプロテオフォームを包括的に解析する試み（トップダウンプロテオミクス）がスタートし、その成果として病気に特異的なプロテオフォームの存在も徐々に明らかとなってきました。しかし生体内のタンパク質成分は極めて複雑であり、トップダウン質量分析により低濃度のタンパク質を解析することは未解決の課題でした。

### 研究手法と成果

我々は、タンパク質を高分解能に分離することができる SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法（注釈2）を活用することにより、生体サンプルから抽出したタンパク質成分を詳細に分画する技術を新たに開発しました。さらに開発技術をトップダウン質量分析と組み合わせることにより、生体試料に含まれる微量なプロテオフォームを高感度に解析するための新規トップダウンプロテオミクス解析法（PEPPI-MS 法）を確立しました。

次に米国国立高磁場研究所 (NHMFL) の Lissa C. Anderson 博士との共同研究において、NHMFL が保有する世界最高分解能のフーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析システム (21 tesla FT-ICR) を活用した高分解能 PEPPI-MS 法を開発することにより、大腸菌から抽出した極めて微量なタンパク質試料を解析対象として、1000 を超えるプロテオフォームを検出することに成功しました。さらに PEPPI-MS 法とネイティブ・ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (非変性状態でおこなうタンパク質のゲル電気泳動) を組み合わせることにより、生体試料中の目的タンパク質複合体を回収して、質量分析によりその構造を解析することにも成功しています。

## 研究の波及効果

本開発により複雑な生体抽出成分に含まれる微量なプロテオフォームの高感度解析が可能となります。トップダウンプロテオミクスで検出可能なプロテオフォーム数が飛躍的に向上するため、従来知られていなかった新しいプロテオフォームの発見につながることを期待できます。また微量な血液試料から血中プロテオフォーム情報を取得することが可能となるため、病気に特徴的なプロテオフォームの同定と精密診断への応用や、プロテオフォーム情報に基づく個別化医療 (注釈 3) への応用にも期待できます。

## 論文情報

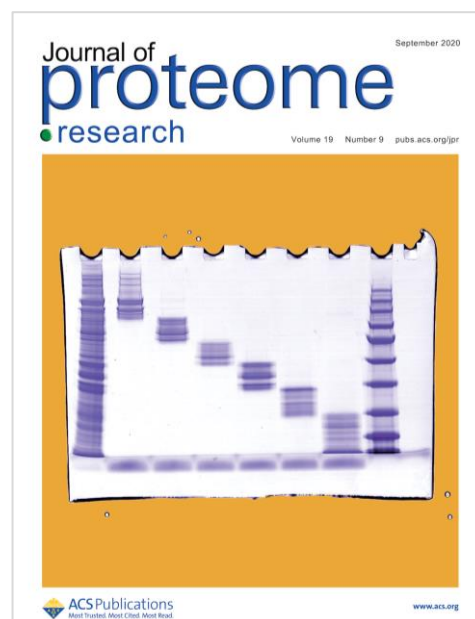
掲載誌: *Journal of Proteome Research*

題名: PEPPI-MS: Polyacrylamide-Gel-Based Prefractionation for Analysis of Intact Proteoforms and Protein Complexes by Mass Spectrometry

著者: Ayako Takemori, David S. Butcher, Victoria M. Harman, Philip Brownridge, Keisuke Shima, Daisuke Higo, Jun Ishizaki, Hitoshi Hasegawa, Junpei Suzuki, Masakatsu Yamashita, Joseph A. Loo, Rachel R. Ogorzalek Loo, Robert J. Beynon, Lissa C. Anderson\*, and Nobuaki Takemori\*

(\*共同責任著者)

DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00303



本論文は ACS ジャーナル編集委員により『ACS Editors' Choice』に選出されました。

『ACS Editors' Choice』は、化学の変革の力を通じて人々の生活を向上させるという ACS のコミットメントに則した優れた研究成果に与えられます。

また本論文は掲載誌の Supplementary Cover Art (上図) に選出されました。

#### 注釈1：トップダウン質量分析

タンパク質をまるごとイオン化して質量分析装置内へ導入し、さらに分析装置内でタンパク質を断片化することでタンパク質のアミノ酸配列や翻訳後修飾を詳細に解読する手法。分解能の優れた特殊な質量分析装置が必要となるため、国内ではまだ普及していない。

#### 注釈2：SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動

強力な界面活性剤である SDS を用いて変性したタンパク質を、分子量に基づいて分離する実験手法。生体サンプルから抽出した複雑なタンパク質成分であっても、容易な操作で細かく分離することができるため、生化学実験や分子生物学実験などでよく使用される。

#### 注釈3：個別化医療

個々人の遺伝子やタンパク質などの特徴をくわしく調べることによって、最適な治療法を選択する医療のこと。オーダーメイド医療ともよばれる。