

熊谷研究助成表彰報告書

(令和5年度 助成分)

令和 7年 3月 31日

公益財団法人 熊谷科学技術振興財団 御中

代表研究者・所属機関名

九州大学

所属学部学科・所属部課室・役職

総合理工学研究院・准教授

氏名 石田洋平

貴財団より助成を受けました件につき下記の通り最終報告致します。

1. 研究テーマ及び期間

タンパク質製剤の常温保存・輸送を可能にする粘土マトリックス材料の開発
令和5年度

2. 共同研究者名

該当しない

3. 成果の概要

背景・目的

近年、従来の低分子医薬品に変わりタンパク質製剤（バイオ医薬品やワクチン類）の需要が爆発的に高まっているが、多くのタンパク質や酵素は安定性が低く、熱、pH、イオン強度の変化などによって容易に変性・凝集体形成が起き、その機能を低下させる。これを抑制するために低温条件下での運搬や保存が必要だが、冷蔵冷凍インフラが整っていない発展途上国は輸送・保存上の問題からその活用に課題を抱えている。同時に、コロナウイルスワクチンとして利用されているmRNAワクチン等も、 -80°C での保管が必要なものは先進国でもコールドチェーンに難を抱えているため、それらの常温保存を可能とする安定化技術が確立できれば、「どこでも保管しすぐ利用できるタンパク質長期保存技術」として冷蔵冷凍インフラの整備にかかわらず全ての国・地域で高度医薬品の供給が可能となる。本研究では、この課題に挑戦し、粘土鉱物をホストとして用い、タンパク質を生体環境外で長期安定化させる高機能マトリックス材料として応用する基礎技術を確認することを目指した。

研究内容

分子を限られた空間に捕捉すると、分子本体は天然状態とまったく同一でありながら、その構造が束縛されることで溶液やバルク状態では見られない新しい性質や機能性が発現する。申請者は、粘土鉱物を剥離した無機二次元ナノシートが有する柔軟性の高い表面・層間空間をホストとして利用した有機物の超分子化学的な包摂と応用を研究してきた。粘土鉱物は表面にアニオンまたはカチオン性電荷を有する厚さ約1 nmのナノシートが積層した構造を有し、主に静電相互作用と疎水性相互作用を介してその表面・層間空間にさまざまなゲストを取り込むことができる。

本研究では、タンパク質を粘土鉱物層間に空間的に閉じ込める超分子化学的なアプローチにより、捕捉したタンパクの著しい安定化・機能性の改変を誘起することで、新規マトリックス材料としての応用を模索した。本研究は、吸着平衡により成り立っている既存の多くのタンパク質固定・安定化手法とは異なり、無機ナノシートの「単位構造は強固」かつ「層間空間は容易に変化する」特性を利用することから、あらゆるサイズ領域へのタンパクに普遍的に適用することが可能であると考えた。

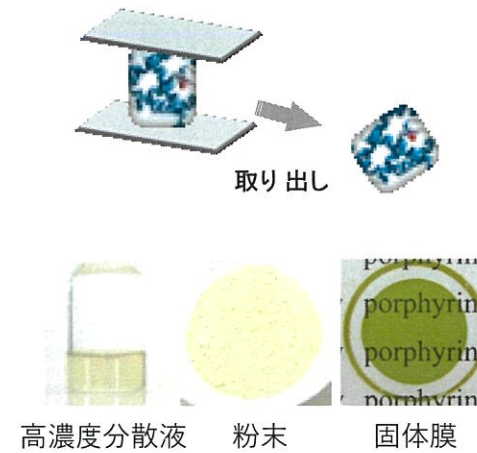


図. 本研究の概要

研究方法

西洋わさびペルオキシダーゼ（HRP）を合成サポナイト（SSA）に吸着固定化させることでHRPの酵素活性がどのように変化するか評価を行った。まず、静電相互作用と疎水性相互作用を調整した粘土鉱物ナノシートを合成した。次に 85°C 、 $\text{pH}2$ 以下、水相率30%以下の有機溶媒中での安定性を検討し、酵素活性を評価した。基質には、もともと良好に反応する過酸化水素ととも一つ、嵩高い構造により反応性の低い tert-BuOOH を用いて室温条件と高温条件での実験を行った。

結果

HRPをSSRに吸着させることによりその酵素活性の値が過酸化水素水に対しては低下し、嵩高い基質に対しては向上した。また、高温条件にすることで過酸化水素に対してはさらに低下し、嵩高い基質に対してはさらに向上することが確認された。結果、高温条件で酵素反応の基質選択性を一部制御することに成功した。

考察

評価結果は、基質特異性の拡張、熱耐性、pH耐性の向上など酵素活性が制御されたことを示唆しており、従来は困難とされたタンパク質の包摂と安定化への一歩となった。今後、工業適用への幅を広げることが期待される。

4. 研究成果の発表状況（予定を含む）

原著論文

- Ishida, Y. Atomic-Scale Imaging of Clay Mineral Nanosheets and their Supramolecular Complexes through Electron Microscopy: A Supramolecular Chemist's Perspective *Langmuir* 2024,40, 6065–6076., DOI: 10.1021/acs.langmuir.3c03779

招待講演

- 日本化学会「低次元系光機能材料研究会」第13回サマーセミナー2024、「二次元静電場を利用したナノ構造制御と機能性」、2024年9月7日
- 日本化学会第105春期年会、「二次元静電場を利用した分子集合系の光機能」、2025年3月26日
- 18th International Clay Conference (ICC)、2025年7月13-18日(予定、タイトル未定)