

双性イオンによるタンパク質凝集抑制

(金沢大理工¹・金沢大新学術²) ○田尻 あい¹・石崎 建¹・仁宮 一章²・高橋 憲司¹・黒田 浩介¹

Inhibition of protein aggregation using a zwitterion (¹Faculty of Biological Science and Technology, Institute of Science and Engineering, Kanazawa University, ²Institute for Frontier Science Initiative, Kanazawa University) ○Ai Tajiri¹, Takeru Ishizaki¹, Kazuaki Ninomiya², Takahashi Kenji¹, Kosuke Kuroda¹

Peptide or protein pharmaceuticals easily form aggregates during purification, storage, and transport. Since the formation of aggregates leads to low yield and low quality, inhibition of aggregate formation is important for product development. In this study, we examined an imidazolium-type zwitterion as an inhibitor for peptide or protein aggregation.

Zwitterionic solutions containing insulin or immunoglobulin G (IgG) were shaken and heated. As a result, insulin and IgG aggregated in a 20% (w/v) zwitterionic solution and normal saline, while zwitterionic solutions above 40% (w/v) inhibited aggregation. In addition, insulin aggregates occur when α -helix in the structure changes to β -sheet and they aggregate, but a 60% (w/v) zwitterionic solution prevented the formation of β -sheet in insulin. Thus, high concentration of the zwitterion stabilize insulin by inhibiting the secondary structural change.
Keywords : Zwitterion; Protein; Insulin; IgG; Aggregation

ペプチドおよびタンパク質からなるバイオ医薬品は、精製・保存・輸送などの過程で容易に凝集体を形成する。凝集体の発生は収率や品質の低下に繋がるため、その発生抑制は製品開発に必須である。本研究では、イミダゾリウム系双性イオン (Fig. 1) のタンパク質凝集に対する効果を検討した。先行研究において、この双性イオンは高イオン濃度・高温でも一部のタンパク質を比較的安定に保つことが報告されている¹⁾。

インスリンや免疫グロブリン G (IgG) を含んだ双性イオン溶液を振盪および加熱した。その結果、20% (w/v) 双性イオン溶液や生理食塩水中ではインスリンや IgG が凝集した一方で、40% (w/v) 以上の双性イオン溶液はインスリン及び IgG の凝集を抑制した (Fig. 2)。また、インスリン凝集体は構造中の α -helix が β -sheet に移行し、それらが凝集することによって発生するが²⁾、

60% (w/v) の双性イオン溶液はインスリン中の β -sheet の発生を防いだ。このことから、双性イオンは二次構造変化を抑制することで、インスリンを安定化していることが示された。

- 1) K. Kuroda *et al.*, *Aust. J. Chem.*, **2019**, 72, 139-143
- 2) R. Liu *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2010**, 391, 862-867

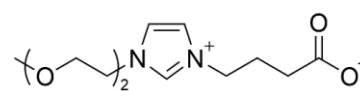


Fig. 1 A structure of zwitterion

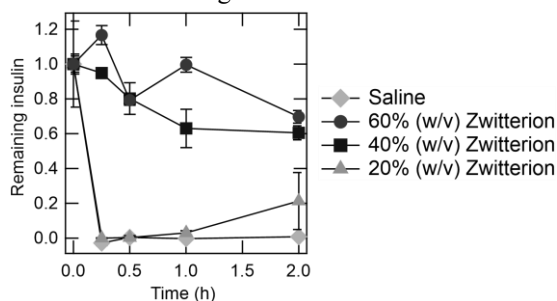


Fig. 2 Remaining rate of insulin after shaking at 80 °C in zwitterion/saline solutions