



## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 8 年 4 月 8 日

岡 山 大 学

### 不安定なタンパク質の凝集問題を解決、基礎研究から診断薬開発までを支える「S-カチオン化」技術の応用

#### ◆発表のポイント

- ・ 独自開発の「S-カチオン化」技術で、従来取り扱いが困難だった不安定で凝集しやすい「天然変性タンパク質」を可溶化・精製し、化学的に安定な状態で取得可能に。
- ・ S-カチオン化抗原を免疫に用いると、高品質な抗体が取得可能で各種の基礎研究や自己抗体<sup>(1)</sup>バイオマーカー測定の精度管理が可能に。
- ・ がん・自己免疫疾患領域に求められるバイオマーカー測定の精度を高めるプラットフォーム技術として、基礎研究から診断薬開発まで幅広い活用に期待。

岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科博士後期課程の坂口隆偉大学院生、同大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域の宮本愛助教、二見淳一郎教授らの研究グループは、独自開発の S-カチオン化法で、従来取り扱いが困難であった天然変性タンパク質を可溶化・精製する技術を確立しました。がん・自己免疫疾患領域では、個々の患者で異なる免疫応答を正確に把握する「プロファイリング」や「モニタリング」が求められており、血液中の自己抗体が重要なバイオマーカーとして注目されています。しかし、標的となる自己抗原の多くは「天然変性タンパク質」に分類され、不安定で凝集しやすいため、高精度な測定系構築の障壁となっていました。本研究では、S-カチオン化法で精製した自己抗原をウサギに免疫すると、高品質な抗体が取得できることが確認されました。これらを陽性コントロールとして、多項目の自己抗体測定パネルで測定誤差 20%以下の高い再現性と信頼性が確認され、臨床研究で利用できることが実証できました。天然変性タンパク質は多くの生命現象や疾患に関与する重要な創薬ターゲットです。本手法は未解明な点が多い天然変性タンパク質に対する強力な研究ツールとなるだけでなく、高精度な次世代診断薬の開発を加速させる画期的な基盤技術となります。

本研究成果は、2026年3月4日付で学術雑誌「*Bioconjugate Chemistry*」誌に掲載されました。

#### ◆研究者からのひとこと

タンパク質の変性や凝集は、研究や産業利用における重大な課題です。私たちは、独自開発の化学修飾による可溶化技術を解決策として提案し、社会実装を目指しています。タンパク質工学の力で、自己抗体バイオマーカーによる精密な個別化医療の実現を目指しています。



左から二見教授、坂口大学院生、宮本助教

## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

私たちの体内では、がん細胞の「芽」を免疫系が絶えず排除しています。この過程で、がん細胞特有の異常なタンパク質が「がん抗原」として認識され、がんを排除する一連の免疫応答が「がん免疫サイクル」と呼ばれます。このサイクルが正常に機能していれば、がんは発症しません。しかし、がんと免疫系の攻防が長期化して免疫細胞が疲弊すると、サイクルが停滞し、排除しきれなかった細胞が臨床的な「がん」へと進行します。

この攻防の過程で、体内ではがん抗原に対する「自己抗体」が産生されます。自己抗体は「がん」と免疫系の戦いの履歴と戦況」を反映するバイオマーカーです。がん患者の血中には多種多様な自己抗体が存在しており（antigen spreading、図1）、これらを網羅的に解析することで、がんの抗原性や免疫応答の活性度が測定でき、免疫治療の奏功もモニタリングができます<sup>(2)</sup>。

自己抗体は微量の血液で検査でき、安定性も高いため、バイオマーカーとして極めて優れた特性を持っています。しかし、標的となる自己抗原の多くは「不安定で凝集しやすい」物性上の難点があり、個々の患者で異なる複雑な免疫応答を網羅的に評価する上での大きな壁となっていました。

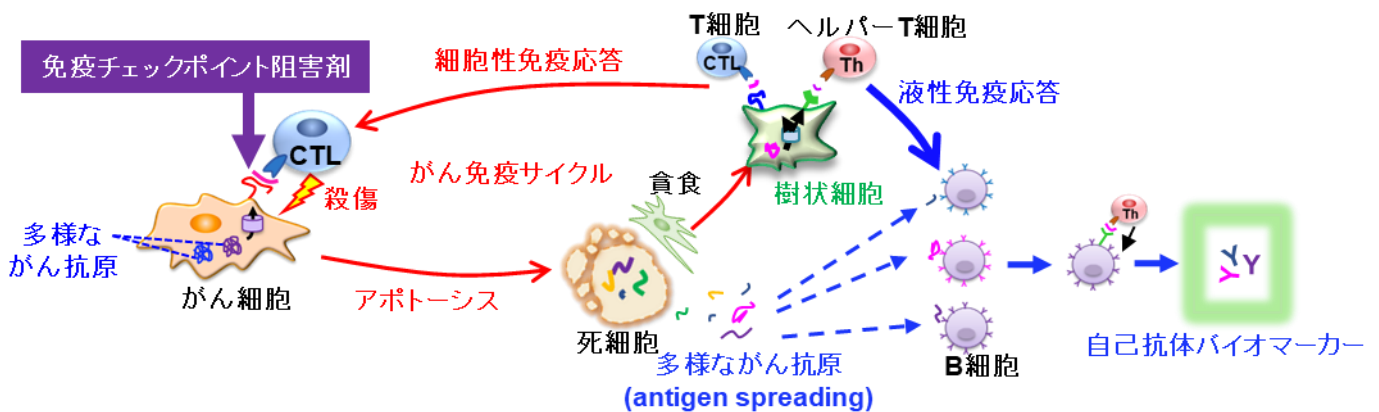


図1：がん免疫サイクルとantigen spreading

私たちはこの課題を解決するため、独自の化学修飾法（S-カチオン化法）を用いて自己抗原を可溶性・精製し、多項目の自己抗体を一度に精密測定する MUSCAT assay（Multiple S-cationized antigen beads array assay）の実用化研究を推進しています<sup>(3)</sup>。

#### <研究成果の内容>

自己抗体バイオマーカーが認識している「自己抗原」の多くは、単独では特定の立体構造を持たない「天然変性タンパク質」に分類されます。これらは多様な生理機能に関わる重要な創薬ターゲットですが、不安定で凝集しやすい厄介な性質を持っています。体内で死細胞から漏出した自己抗原が、その不安定さゆえに凝集することで自己抗体の産生を誘導している機構も示唆されています。

このような不安定なタンパク質を人工的に生産すると、その大半が凝集してしまいます。本研究グループは、独自開発の「S-カチオン化法」を用いることで、これらのタンパク質を化学的に安定な状態で可溶性・精製することができます。これにより、多項目の自己抗体を同時に測定する「MUSCAT assay」において、極めて優れた測定材料を確保できています。

## PRESS RELEASE

診断薬としての臨床応用には、高い測定精度とデータの信頼性保証が不可欠です。本研究では、S-カチオン化抗原を用いて高品質な「自家製陽性コントロール抗体群」を新たに調製しました（図2）。この手法で取得された抗体群は高い品質で、さまざまな基礎研究への利活用が期待されます。

さらに、この陽性コントロール抗体を用いて「MUSCAT assay」パネルの性能を検証したところ、測定誤差（CV 値）20%以下の高い再現性を確認しました。これは臨床研究や診断薬に求められる厳しいスペックを満たす数値です。MUSCAT assay の製造および測定プロセス全体において、データの信頼性を担保できたことは極めて大きな成果です。今後、検体数や施設数が増加する大規模な臨床試験においても、測定ビーズのロット間品質保証やデータの一貫性を維持するための有効な手法として機能します。

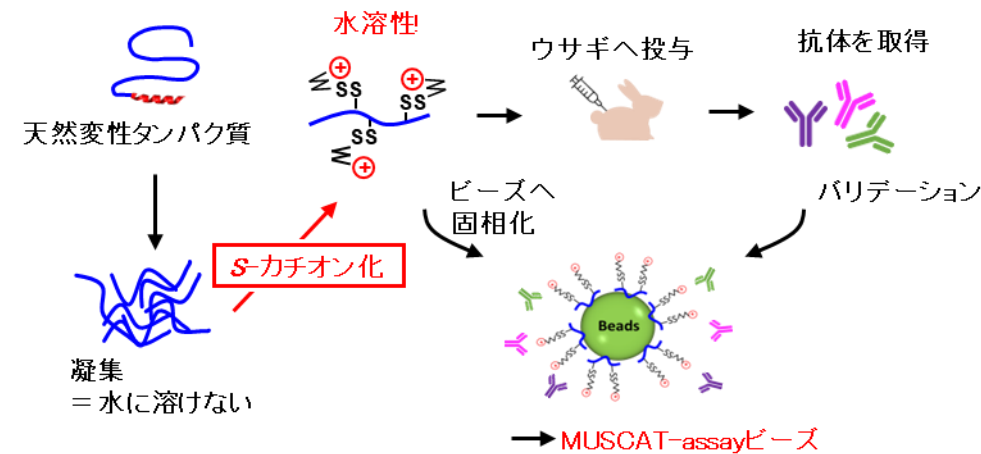


図2：S-カチオン化抗原による抗体作製とMUSCAT-assayビーズのバリデーション

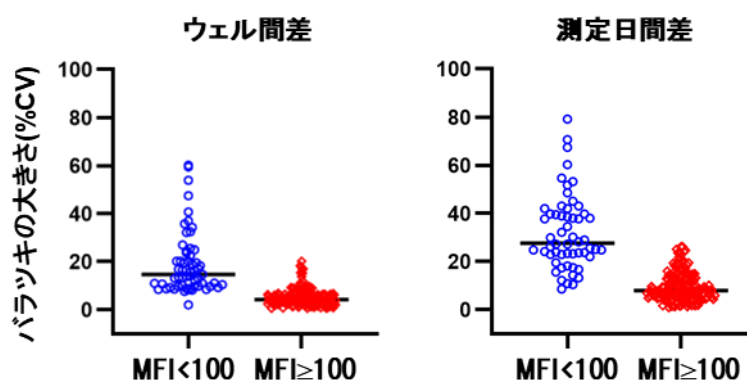


図3：測定におけるバラツキの大きさは測定の信頼性を保証できる範囲内にある

### <社会的な意義>

本研究により、MUSCAT assay システムは臨床応用が可能な水準までその信頼性を高めることに成功しました。ごく微量の血液から「がんと免疫の戦いの履歴・戦況」を反映する自己抗体群 (antigen spreading) を定量評価できる点は本システムの大きな特徴であり、患者への負担が極めて少ない低侵襲な検査を実現します。



## PRESS RELEASE

本システムを活用することで、がん患者一人ひとりの免疫状態を精密にプロファイリングし、最適な治療法を選択する「個別化医療」への貢献が期待されます。さらに、治療前後で免疫サイクルの活性化レベルを経時的にモニタリングすることで、治療効果の早期予測を可能にする画期的なツールとなります<sup>(2)</sup>。私たちは、この技術がいち早く医療現場で活用されるよう、社会実装に向けた研究開発を加速させています。

さらに本研究の成果は、臨床診断にとどまらず広範な生命科学分野に波及します。対象とした「天然変性タンパク質」は、細胞内で重要な機能を担う次世代の創薬ターゲットとして世界的に注目されていますが、その不安定さゆえに解析が極めて困難でした。本研究が確立した「可溶化および高品質抗体の取得技術」は、未解明な点が多い天然変性タンパク質研究のブレイクスルーとなり、基礎研究から新薬開発に至るまで、広範な科学技術の進展に寄与することが期待されます。

### ■論文情報

論文名：A Cysteine-Specific Cationization Strategy for Versatile Antibody Production against Intrinsically Disordered Proteins

掲載誌：Bioconjugate chemistry

著者：Ryui Sakaguchi, Ai Miyamoto, Rikako Kutsuma, Takeru Mori, Daichi Nakashima, Mirei Masui, Tomoko Honjo, Midori Futami, Mariko Morii, Toshiyuki Oshiki, Junichiro Futami

DOI：https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.bioconjchem.6c00001

### ■研究資金

本研究は、日本学術振興会（JSPS）の科学研究費助成事業（22H01881, 24K10913, 23K14923, 23K07161, 24K23389）、日本血液学会奨励費、特別電源所在県科学技術振興事業補助金、および科学技術振興機構（JST）の大学発新産業創出プログラム（START）（JPMJST1918）の支援を受けて実施しました。

### ■補足・用語説明

(1) 自己抗体：本来は外部からの異物（抗原）に結合して免疫防御を担う抗体が、何らかの機序によって自己のタンパク質や細胞成分を認識して結合するようになったものを指します。通常、免疫系は自己成分に対して反応しない「免疫寛容」という仕組みによって制御されています。しかし、がん細胞が産生する異常タンパク質への反応や、長期にわたる炎症による細胞内タンパク質の異常な曝露などによって、この免疫寛容が破綻すると自己抗体が生成されることがあります。

(2) 岡山大学プレスリリース：「がん免疫応答の狼煙を検出し、免疫地固め療法の有効性を早期に判定する技術開発に成功」（2025.8.4）

[https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release\\_id1416.html](https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id1416.html)



## PRESS RELEASE

(3) 岡山大学プレスリリース：「腫瘍免疫応答を高感度に定量評価する技術開発に成功～がん免疫治療の実用化を加速する診断薬に～」(2015.10.23)

[http://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release\\_id347.html](http://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id347.html)

岡山大学プレスリリース：「がんと免疫の戦歴と戦況を評価する技術が実用化に近づく～網羅的な自己抗体バイオマーカー測定の定量性を保証するシステムを構築～」(2022.5.27)

[https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release\\_id965.html](https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id965.html)

### <お問い合わせ>

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域  
バイオ・創薬部門（工学部 化学・生命系）

教授 二見 淳一郎

（電話番号）086-251-8217



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。