



タンパク質の「酸化」を大規模に捉える 新しい解析法を開発

令和8年9月9日

かなさ DNA 研究所の応用プロテオミクスグループ（川島祐介グループ長）は、細胞内のメチオニンの酸化を大規模かつ正確に検出する方法を開発しました。

タンパク質は、細胞内でつくられた後にさまざまな化学修飾を受け、その働きや細胞の状態を変化させます。なかでもタンパク質の素材であるアミノ酸の一種の「メチオニン」は酸化されやすく、その酸化状態は細胞内の酸化・還元バランスや環境変化への応答を知る手がかりとなります。一方、メチオニン酸化の解析では、簡易で便利な濃縮法がないことや、実験中に起こる人工的な酸化との区別が課題でした。

本研究では、高性能質量分析装置を用い、特別な濃縮操作を行わずにメチオニン酸化を大規模に検出する手法を開発しました。さらに、試料調製時に遊離メチオニンを加えることで、人工的な酸化を抑える方法を確認しました。そして、今回開発した方法を用いることにより、1回の測定で3,500種類を超えるメチオニン酸化タンパク質を同定することができました。

本手法は、老化や代謝変化、病気に伴う細胞内の酸化状態を解明するための新たな研究基盤となることが期待されます。

論文名：Enrichment-free deep proteomics enables proteome-scale analysis of methionine oxidation

掲載誌：*DNA Research*

DOI: 10.1093/dnares/dsag011

著者：Hiromasa Mitsui, Yusei Okuda, Ryo Konno, Daisuke Nakajima, Osamu Ohara, Yusuke Kawashima



問い合わせ先

<研究に関すること>

公益財団法人 かずさDNA研究所 ゲノム事業推進部 応用プロテオミクスグループ
グループ長

川島 祐介（かわしま ゆうすけ）

TEL : 0438-52-3580

E-mail : ykawashi@kazusa.or.jp

<報道に関すること>

公益財団法人 かずさDNA研究所 広報・教育支援センター
広報・教育支援グループ

TEL : 0438-52-3930

E-mail : kdri-kouhou@kazusa.or.jp

1. 背景

私たちの体をつくるタンパク質は、細胞の中でつくられた後にも、リン酸化やユビキチン化などさまざまな修飾を受けます。こうした修飾は、タンパク質の働きや細胞の状態と深く関わっています。修飾の一つである「酸化」は、老化や病気との関係だけでなく、細胞が栄養不足などの環境変化にどのように対応しているかを知る手がかりにもなります。特に、タンパク質を構成するアミノ酸の一つである「メチオニン」は酸化されやすく、その酸化状態は細胞内の酸化・還元のバランスを反映すると考えられています。

一方、これまでタンパク質の酸化を大規模に調べることは簡単ではありませんでした。リン酸化など一部の修飾では、目的のタンパク質やペプチドだけを集める「濃縮」ができますが、メチオニン酸化には簡易で便利な濃縮法がありません。また、実験操作の途中で人工的な酸化が起こると、本来細胞内に存在していた酸化との区別が難しくなります。

そこで本研究では、最先端の高性能質量分析装置を用いて、濃縮を行わずにメチオニン酸化を大規模に検出する方法を検討するとともに、試料調製中に生じる人工的な酸化を抑えるワークフローを構築し、細胞内で生じるメチオニン酸化を大規模かつ高い信頼性で検出する手法を開発しました。

2. 研究成果の概要

本研究では、最先端の高性能質量分析装置を用いて、タンパク質を細かく分解して得られるペプチドを高深度に測定することによって、特別な濃縮操作を行わずにメチオニン酸化を大規模に調べる方法を構築しました。最適化した条件では、一度の測定で3,500種類を超えるメチオニン酸化タンパク質を同定しました。これは、濃縮を行わない解析としては非常に大きなデータセットです。また、試料を処理する際に遊離メチオニンを加えることで、実験中に新たに生じる人工的なメチオニン酸化を減らせることを示しました。

本研究で構築したメチオニン酸化検出ワークフローを用いて、通常の血清添加条件（10%）と低血清条件（2%）で培養した細胞でのメチオニン酸化レベルを比較したところ、低血清条件では、ミトコンドリアにおけるメチオニン酸化レベルが増加し、小胞体では減少する傾向が見られました。メチオニン酸化レベルの変化に加えて、タンパク質量そのものの変化も同時に解析することで、細胞が低血清状態でストレス応答を起こす際に、細胞全体で一様に代謝や抗酸化・修復システムを変化させるのではなく、細胞内区画ごとに異なる応答を起こす可能性を示しました。

3. 期待されること

今回の方法により、これまで大規模解析が難しかったメチオニン酸化を、特別な濃縮操作なしで高深度に調べられるようになりました。今後、さまざまな細胞や組織に応用する

ことで、老化、代謝変化、病気などに伴う細胞内の酸化状態を、より詳しく理解するための基盤となることが期待されます。