

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H02866

研究課題名（和文）細胞内標的プレニル化ペプチド薬剤の創製原理の確立

研究課題名（英文）Development of prenylated peptides interacting with intracellular targets

研究代表者

後藤 佑樹（Goto, Yuki）

京都大学・理学研究科・教授

研究者番号：70570604

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：天然物ペプチドにみられる特徴的なプレニル化骨格を有する人工プレニル化ペプチドを創製するシステムの樹立を目指した。具体的に本研究課題では、25種類を超える新規ペプチドプレニル化酵素候補を見出し、実際にこの中から5種類の異なるモードのプレニル化を行う新規プレニル化酵素群の発見と同定に成功するとともに（計画A）、人工アミノ酸誘導体のプレニル化を通じてより多彩な人工プレニル化骨格の構築にも成功した（計画B）。さらに、これらのプレニル化酵素を用いた人工PMPの試験管内分子選択法を確立し（計画C）、特定の標的タンパク質を阻害し、細胞内移行が可能な人工プレニル化ペプチド薬剤の創製に成功した（計画D）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

次世代型の創薬候補分子として、中分子サイズの環状ペプチドが近年注目されている。しかしながら、親水性の高いアミド結合を主鎖にもつペプチドは、一般的に細胞膜を通過できないため、細胞内移行配列に頼らずに細胞内標的を阻害する人工ペプチド薬剤の開発原理は、残念ながら現時点では存在しない。本研究成果は、細胞内標的を阻害する人工ペプチド薬剤開発の基盤技術となりうる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this project was to establish a system for the development of artificial prenylated peptides with desired binding ability by utilizing prenyl modifications found in natural product peptides. Specifically, more than 25 putative peptide prenyltransferases have been identified, and among these, we succeeded in discovering and identifying five new groups of prenyltransferases that perform unprecedented modes of prenylation (Goal A), and in constructing more diverse artificial prenylated residues through prenylation of artificial amino acid derivatives (Goal B). Furthermore, we established an in vitro selection system for artificial PMPs ligands using these prenylating enzymes (Goal C) and succeeded in developing artificial prenylated peptide agents that inhibit specific target proteins and can internalize into cells (Goal D).

研究分野：生体関連化学

キーワード：中分子ペプチド プレニル化ペプチド 擬天然物 生物活性分子

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

次世代型の創薬候補分子として、中分子サイズの環状ペプチドが近年注目されている。申請者はこれまでに、人工翻訳系を駆使した環状ペプチドの試験管内分子選択技術を確立しており、多彩な生物活性ペプチドを開発してきた。しかし、(我々の環状ペプチドを含め、ペプチド薬剤全般がもつ制限として)親水性の高いアミド結合を主鎖にもつペプチドは、一般的に細胞膜を通過できない。そのため、細胞内移行配列など余分な配列に頼らずに細胞内標的を阻害するペプチド薬剤の汎用開発原理は、現時点で存在しない。一方、天然物として単離される生物活性ペプチドには、細胞膜を通過できるものも多い。申請者は、その要因はタンパク質には見られない天然物ペプチド特有の特徴的なビルディングブロックにあると考えた。そこで、天然物ペプチドの局所骨格を拝借しつつ、ペプチドリガンドを人工的に創製することで、細胞膜を透過するペプチド薬剤を開発できないかと着想した。

シアノバクチンは微生物が産生するペプチド性天然物の一種であり、構造中に特徴的なプレニル化骨格や縮環した主鎖/側鎖骨格を含むものが多い(図1B)。抗菌活性や細胞毒性を示すシアノバクチンの分子標的の多くは細胞内や細胞膜上に存在する³。つまり、プレニル化シアノバクチンはペプチド分子であるにも関わらず、細胞内や細胞膜上で生物活性を発揮できる有望な化合物群だと言える。しかし、プレニル化シアノバクチンの開発は天然由来のものを単離する以外に方法がなく、望みの細胞内標的を阻害するペプチド薬剤をオンデマンドに開発する戦略には残念ながら役立たないのが現状である。申請者は、プレニル化シアノバクチンの高い膜親和性はその特徴的なプレニル化骨格に起因するのではないかと考え、この天然由来の局所骨格をもたせた人工環状ペプチドは、細胞膜を透過できたり細胞膜を標的とすることができるのではないかと作業仮説を立てた。特に、炭素原子がプレニル化された骨格(C-プレニル化)においては、疎水性のプレニル基を有するだけでなく、縮環した主鎖/側鎖骨格の形成により水素結合ドナーを持たない主鎖骨格をもつことから、本戦略で創製を目指す人工プレニル化環状ペプチド(prenylated macrocyclic peptide, 人工PMP)の局所構造として利用価値が高いと着想した。

2. 研究の目的

本提案では、人工PMPを生産可能な試験管内人工生成系を確立する。これを基盤技術として、多彩なプレニル化骨格を有する人工PMPの大規模ライブラリーを構築し、望みの生物活性と高い膜親和性を両立した新規人工ペプチド薬剤を創製することを目指す。

3. 研究の方法

この目標のための4つの小課題として、

- ① 人工PMPの試験管内生成に資する新規ペプチドプレニル化酵素の探索と同定
- ② より多彩なプレニル化骨格の合成を目的とした試験管内人工PMP生成系の高度化
- ③ 望みの生物活性を発揮する人工PMPの試験管内分子選択技術の確立
- ④ 創製した人工PMPの細胞膜親和性・細胞内阻害活性の実証

を設定し、これらを順次達成すべく研究を実施した。

4. 研究成果

C-プレニル化活性を持つ新規ペプチドPTaseの候補を探索するため、唯一の既知シアノバクチンC-PTaseであるKgpFと相同性のあるタンパク質のBLAST検索を行った。得られてきた複数のタンパク質配列について配列類似性ネットワーク解析を実施した結果、既存のPTase群が形成するクラスターには属さない、Limothrix sp. CACIAM 69d由来のタンパク質に注目した。系統樹解析において、本タンパク質は、既知のTyr-O-PTaseとTrp-C/N-PTaseの間に根ざした独立のクレードを形成していることから、未知のプレニル化活性を持っていることを期待した(図1a)。LimFと名付けたこのタンパク質は、前駆体ペプチド・プロテアーゼ・大環状化酵素を含んだ典型的なシアノバクチン合成遺伝子クラスターにコードされている(図1b)。この菌株のゲノムにコードされている前駆体ペプチド配列から、LimFの想定基質として、3つの大環状ペプチド(bcLimE1-3)を

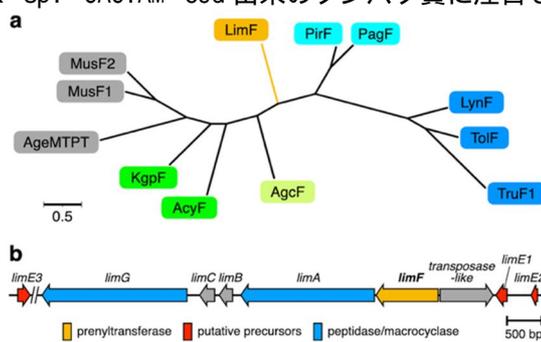


Figure 1. ゲノムマイニングによる未知プレニル化酵素LimFの発見

推定した。

大腸菌で異種発現した LimF を、化学合成した bcLimE1、E2、E3 と MgCl₂ および GPP などの各種プレニル供与体存在下で反応させた。生成物を LC-MS 解析の結果、LimF が LimE2 を定量的にゲラニル化できることを見出した (Fig. 2a)。ゲラニル化産物の MS/MS 解析の結果、bcLimE2 中に含まれる His 残基がゲラニル化部位であることが示唆された。さらに、ゲラニル化 bcLimE2 の NMR 解析においては、ゲラニル基の C1-メチレンと His 側鎖のイミダゾール-C2 位との間に有意な HMBC 相関を観測した (Fig. 2b)。以上の結果から、当該遺伝子クラスターにコードされた推定天然シアノバクテリウム limnothamide を提唱するとともに、LimF が His-C2-forward ゲラニル化を触媒する新規 PTase であることを見出した。

同様のアプローチでより網羅的な探索・酵素同定研究を実施することで、合計で 5 種類の新規プレニル化モードを触媒する新規サブタイプの PTase の発見にも達成しており、人工 PMP の試験管内合成に資するペプチドプレニル化酵素のツールボックスの拡大に成功した (小課題①)。

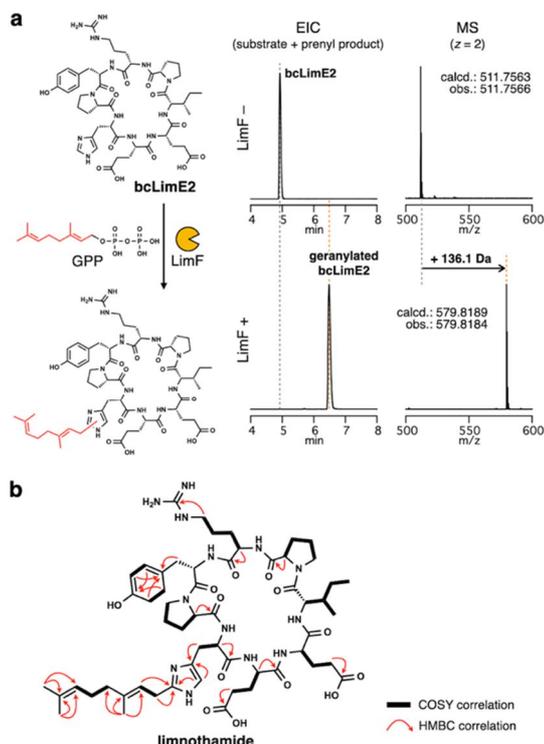


Figure 2. 新規His-C2-ゲラニル化酵素LimFの同定

我々はこれまでに、チオエーテル閉環型大環状ペプチド (teMPs) のランダムライブラリーを試験管内分子選択実験で探索することで、望みの標的タンパク質に対する人工ペプチドリガンドを開発する手法を確立している。そこで、我々の改変翻訳系 (flexible in vitro translation, FIT システム) と LimF とを組み合わせた FIT-LimF システムを構築し、LimF が teMP に含まれる His 残基を修飾できるかどうかを検討した。具体的には、bcLimE2 の配列を模倣したチオエーテル閉環型人工基質 (teLimE2) を設計し、遺伝暗号を改変した翻訳系で発現した。試験管内で翻訳合成した teLimE2 を LimF で処理した後に LC-MS で解析したところ、ゲラニル化した teLimE2 に相当するピークを観測した (Fig. 3a)。さらに、LimF による teLimE2 のゲラニル化反応の速度論的パラメータは、天然基質である bcLimE2 の反応ほぼ同等であったことから、LimF が大環状ペプチドの閉環様式に依存せず、環内 His 残基のゲラニル化を実施できることが確認された。

次に、FIT-LimF システムによる擬天然プレニル化ペプチド生産の適用範囲を調査するため、LimF の基質許容性を詳細に評価した。最初にゲラニル化される His の隣接残基の影響を調べるため、His-1 位と His+1 位を 19 種類のタンパク性アミノ酸に置換した、合計 36 種類の teLimE2 変異体を設計した。これらを FIT-LimF 系で発現させ、反応結果を LC-MS で解析した結果、His-1 位残基には比較的小さい残基あるいは疎水性残基が好ましく、この位置にかき高いあるいは荷電した残基をもつペプチドは効率良くゲラニル化をうけないことを見出した (Fig. 3b)。一方、His+1 位については、Pro を例外として、いずれのアミノ酸残基をもつ変異体でも効率的なゲラニル化を受けたことから (Fig. 3c) His-1 位のアミノ酸が LimF の基質許容性の主な決定要素であることが示唆された。また、LimF が様々な環サイズの teMP をゲラニル化できるかどうかについても検討した。LimF の基質になりやすい局所配列モチーフ (Ser-His-Ala) を持つ 13 種類の異なる環サイズ (4~18 残基長) を有する teMP 変異体を設計した。これらの teMP を FIT-LimF システムで発現・修飾したところ、全ての teMP がほぼ定量的にゲラニル化されることを確認した (Fig. 3d)。このことから、LimF は環サイズに関わらず人工環状ペプチドをゲラニル化できることが明らかとなった。さらに、完全にランダムな人工配列からなる teMP をゲラニル化できるかどうかについても検証した。任意に選んだ配列からなる 5 種類の異なる teMP (teMP1-5) を FIT-LimF システムで評価したところ (Fig. 3e) -1 位と +1 位に許容残基を持つ teMP1(-1P) と teMP2(+1W) については定量的なゲラニル化を観測した。一方で、いずれかの位置に好ましくないアミノ酸残基を持つ teMP3-5 については、予想通り低いゲラニル化効率を示したが、これらの配列中の His-1/+1 を意図的に好ましい残基に置き換えた変異体は、良好なゲラニル化効率を示した。これらの結果は、図 3b と図 3c に示した His 前後配列の LimF 許容性を基に、LimF の人工基質配列を設計できることを示唆している。実際に、ペプチド配列の長さ・配列組成・環サイズに関わらず、多彩な人工 teMP を LimF によりゲラニル化できることを実証した。

さらに、ゲラニル化を受ける His 残基そのものの構造要件についても検証を行った。FIT システムを用いた遺伝暗号のリプログラミングにより、各種 His アナログを含むペプチド基質を半減し、これらが LimF によるゲラニル化を受けるかどうかを調査した (Fig. 3f)。イミダゾールの 1 位窒素および 3 位窒素がメチル化された His 誘導体は全くゲラニル化されなかった。同様に、側鎖イミダゾール環をチオフェンやチアゾールに置換した人工残基もゲラニル化

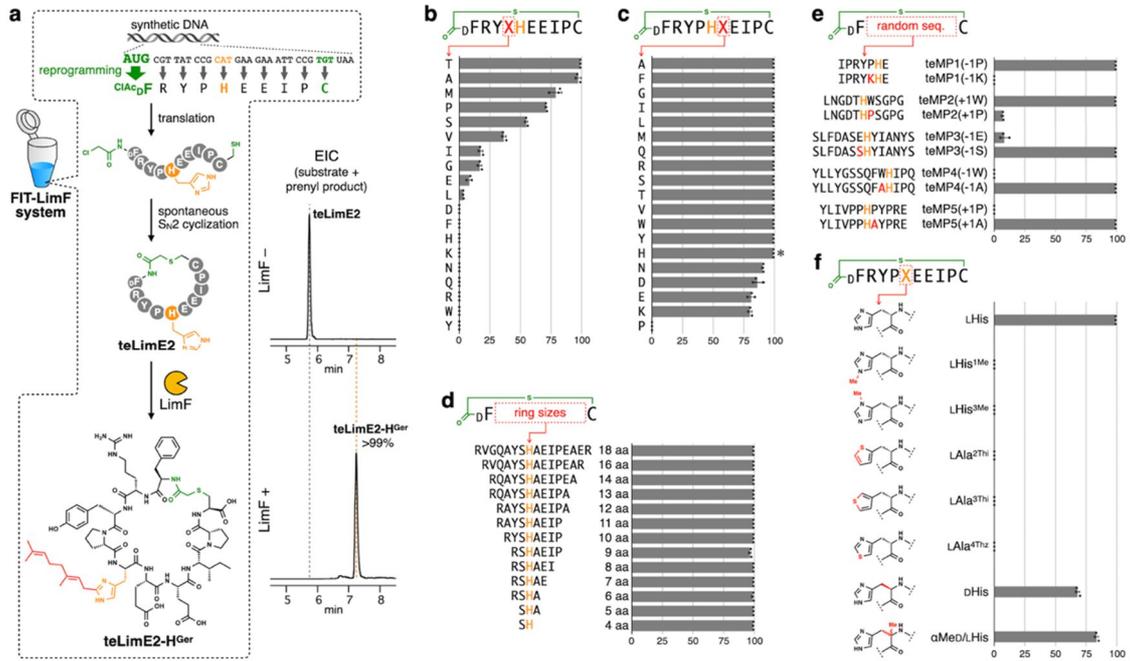


Figure 3. FIT-LimFによる擬天然ゲラニル化環状ペプチドの合成とLimFの基質許容性評価

を受けなかった。これらの結果から、LimFによる基質認識にはイミダゾールNHが関与していると推定される。一方で、LimFはD-Hisと⁻methyl-Hisをゲラニル化することができた。このことは、LimFがイミダゾール側鎖を認識している一方で、主鎖構造についてはほとんど認識しないことが示唆された。一連の実験により、遺伝暗号を改変したFIT-LimFシステムにより、主鎖構造を変えたゲラニル化人工His誘導体を有する擬天然環状ペプチドを生産できることが示され、試験管内人工PMP合成系の高度化に成功した(小課題②)。

小課題③④については、論文投稿・特許出願予定のため、再提出時に記載する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Zhang Yuchen, Goto Yuki, Suga Hiroaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Modulating the Acceptor Preference of His C Geranyltransferase LimF	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Israel Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijch.202300182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Vinogradov Alexander A., Zhang Yue, Hamada Keisuke, Kobayashi Shunsuke, Ogata Kazuhiro, Sengoku Toru, Goto Yuki, Suga Hiroaki	4. 巻 146
2. 論文標題 A Compact Reprogrammed Genetic Code for De Novo Discovery of Proteolytically Stable Thiopeptides	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 8058 ~ 8070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.3c12037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Chang Jun Shi, Vinogradov Alexander A., Zhang Yue, Goto Yuki, Suga Hiroaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Deep Learning-Driven Library Design for the De Novo Discovery of Bioactive Thiopeptides	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Central Science	6. 最初と最後の頁 2150 ~ 2160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscentsci.3c00957	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Zhang Yuchen, Hamada Keisuke, Satake Masayuki, Sengoku Toru, Goto Yuki, Suga Hiroaki	4. 巻 145
2. 論文標題 Switching Prenyl Donor Specificities of Cyanobactin Prenyltransferases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 23893 ~ 23898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.3c07373	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goto Yuki, Suga Hiroaki	4. 巻 2670
2. 論文標題 Ribosomal Synthesis of Peptides Bearing Noncanonical Backbone Structures via Chemical Posttranslational Modifications	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 255 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-3214-7_13	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ma Xiao, Bakhtina Marina, Shulgina Irina, Cantara William A, Kuzmishin Nagy Alexandra B, Goto Yuki, Suga Hiroaki, Foster Mark P, Musier-Forsyth Karin	4. 巻 51
2. 論文標題 Structural basis of tRNAPro acceptor stem recognition by a bacterial <i>trans</i> -editing domain	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 3988 ~ 3999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkad192	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhang Yuchen, Hamada Keisuke, Nguyen Dinh Thanh, Inoue Sumika, Satake Masayuki, Kobayashi Shunsuke, Okada Chikako, Ogata Kazuhiro, Okada Masahiro, Sengoku Toru, Goto Yuki, Suga Hiroaki	4. 巻 5
2. 論文標題 LimF is a versatile prenyltransferase for histidine-C-geranylation on diverse non-natural substrates	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Catalysis	6. 最初と最後の頁 682 ~ 693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41929-022-00822-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuroda Tomohiro, Huang Yichao, Nishio Soichiro, Goto Yuki, Suga Hiroaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Post-translational backbone-acyl shift yields natural product-like peptides bearing hydroxyhydrocarbon units	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Chemistry	6. 最初と最後の頁 1413 ~ 1420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41557-022-01065-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhang Yuchen, Goto Yuki, Suga Hiroaki	4. 巻 48
2. 論文標題 Discovery, biochemical characterization, and bioengineering of cyanobactin prenyltransferases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Trends in Biochemical Sciences	6. 最初と最後の頁 360 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tibs.2022.11.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Vinogradov Alexander A., Chang Jun Shi, Onaka Hiroyasu, Goto Yuki, Suga Hiroaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Accurate Models of Substrate Preferences of Post-Translational Modification Enzymes from a Combination of mRNA Display and Deep Learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Central Science	6. 最初と最後の頁 814 ~ 824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscentsci.2c00223	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Vinogradov Alexander A., Zhang Yue, Hamada Keisuke, Chang Jun Shi, Okada Chikako, Nishimura Hirota, Terasaka Naohiro, Goto Yuki, Ogata Kazuhiro, Sengoku Toru, Onaka Hiroyasu, Suga Hiroaki	4. 巻 144
2. 論文標題 De Novo Discovery of Thiopeptide Pseudo-natural Products Acting as Potent and Selective TNIK Kinase Inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 20332 ~ 20341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c07937	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhang Yue, Vinogradov Alexander A., Chang Jun Shi, Goto Yuki, Suga Hiroaki	4. 巻 24
2. 論文標題 Solid-Phase-Based Synthesis of Lactazole-Like Thiopeptides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7894 ~ 7899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c02870	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Richards Nigel G. J., Bearne Stephen L., Goto Yuki, Parker Emily J.	4. 巻 378
2. 論文標題 Reactivity and mechanism in chemical and synthetic biology	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rstb.2022.0023	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ono Takahiro, Tabata Kazuhito V., Goto Yuki, Saito Yutaro, Suga Hiroaki, Noji Hiroyuki, Morimoto Jumpei, Sando Shinsuke	4. 巻 14
2. 論文標題 Label-free quantification of passive membrane permeability of cyclic peptides across lipid bilayers: penetration speed of cyclosporin A across lipid bilayers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 345 ~ 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2sc05785a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 後藤佑樹	4. 巻 39
2. 論文標題 改変翻訳系と翻訳後骨格変換による擬天然ペプチドの合成	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 月刊バイオインダストリー	6. 最初と最後の頁 26-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 後藤佑樹	4. 巻 6
2. 論文標題 改変翻訳系と翻訳後骨格変換による擬天然ペプチドの試験管内生合成	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 8-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 後藤佑樹	4. 巻 41
2. 論文標題 ペプチドライブラリーの構築/探索によるペプチド薬剤開発	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 14-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato T, Goto Y, Suga H.	4. 巻 2371
2. 論文標題 In Vitro Selection of Thioether-Closed Macrocyclic Peptide Ligands by Means of the RaPID System	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol. Biol.	6. 最初と最後の頁 247-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1689-5_13	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goto Y, Suga H	4. 巻 54
2. 論文標題 The RaPID Platform for the Discovery of Pseudo-Natural Macrocyclic Peptides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acc. Chem. Res.	6. 最初と最後の頁 3604-3617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.accounts.1c00391	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Vinogradov AA, Nagano M, Goto Y, Suga H.	4. 巻 143
2. 論文標題 Site-Specific Nonenzymatic Peptide S/O-Glutamylation Reveals the Extent of Substrate Promiscuity in Glutamate Elimination Domains	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 13358-13369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c06470	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haberman VA, Fleming SR, Leisner TM, Puhl AC, Feng E, Xie L, Chen X, Goto Y, Suga H, Parise LV, Kireev D, Pearce KH, Bowers AA.	4. 巻 12
2. 論文標題 Discovery and Development of Cyclic Peptide Inhibitors of CIB1.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 1832-1839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.1c00438	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsutsumi, H., Kuroda, T., Kimura, H., Goto, Y., Suga, H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Posttranslational chemical installation of azoles into translated peptides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-20992-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Montalban-Lopez, M., et al.	4. 巻 38
2. 論文標題 New developments in RiPP discovery, enzymology and engineering	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat. Prod. Rep.	6. 最初と最後の頁 130-239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0np00027b	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Vinogradov, A.A., Shimomura, M., Kano, N., Goto, Y., Onaka, H., Suga, H.	4. 巻 142
2. 論文標題 Promiscuous Enzymes Cooperate at the Substrate Level En Route to Lactazole A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Am Chem Soc	6. 最初と最後の頁 13886-13897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c05541	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Vinogradov, A.A., Shimomura, M., Goto, Y., Ozaki, T., Asamizu, S., Sugai, Y., Suga, H., Onaka, H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Minimal lactazole scaffold for in vitro thiopeptide bioengineering	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 2272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16145-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Vinogradov, A.A., Nagai, E., Chang, J.S., Narumi, K., Onaka, H., Goto, Y., Suga, H.	4. 巻 142
2. 論文標題 Accurate Broadcasting of Substrate Fitness for Lactazole Biosynthetic Pathway from Reactivity-Profiling mRNA Display	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Am Chem Soc	6. 最初と最後の頁 20329-20334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c10374	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okuma, R., Kuwahara, T., Yoshikane, T., Watanabe, M., Dranchak, P., Inglese, J., Shuto, S., Goto, Y., Suga, H.	4. 巻 15
2. 論文標題 A Macrocyclic Peptide Library with a Structurally Constrained Cyclopropane-containing Building Block Leads to Thiol-independent Inhibitors of Phosphoglycerate Mutase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Asian J.	6. 最初と最後の頁 2631-2636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202000700	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Vargas-Rodriguez, O., Bakhtina, M., McGowan, D., Abid, J., Goto, Y., Suga, H., Musier-Forsyth, K.	4. 巻 295
2. 論文標題 Human trans-editing enzyme displays tRNA acceptor-stem specificity and relaxed amino acid selectivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 16180-16190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.015981	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 19件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 試験管内人工合成で擬天然ペプチド薬剤候補をつくる
3. 学会等名 島津製作所第12回マテリアル&ケミカルバイオロジー分野講演会(招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 人工翻訳+翻訳後骨格変換で擬天然ペプチドをつくる
3. 学会等名 日本薬学会第144年会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 試験管内人工合成で擬天然ペプチド薬剤候補をつくる
3. 学会等名 近畿大学 機能性物質の安定供給を指向した低環境負荷型有機反応の開発 セミナー(招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yuki Goto
2. 発表標題 In vitro engineered biosynthesis for devising pseudo-natural peptides
3. 学会等名 NUS Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuki Goto
2. 発表標題 One-pot enzymatic total biosynthesis for devising de novo bioactive thiopeptides
3. 学会等名 ICCEOCA-16 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 人工翻訳+化学修飾でペプチド薬剤候補をつくる
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuki Goto
2. 発表標題 Switching prenyl donor specificities in cyanobactin prenyltransferases to access unprecedented prenylation modes
3. 学会等名 13th International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuki Goto
2. 発表標題 In vitro engineered biosynthesis for devising pseudo-natural peptides
3. 学会等名 SynPepBio19th RTG Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuchen Zhang、濱田恵輔、佐竹真幸、仙石徹、後藤佑樹、菅裕明
2. 発表標題 Expanding the repertoire of prenylation reactions by structure-based engineering of cyanobactin PTases
3. 学会等名 第65回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuchen Zhang, Dinh Thanh Nguyen, Sumika Inoue, Yuki Goto, Hiroaki Suga
2. 発表標題 In vitro reconstituted artificial biosynthesis for one-pot production of pseudo-natural prenylated peptides
3. 学会等名 EBSA congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 新規Hisゲラニル化酵素による擬天然プレニル化ペプチドの試験管内生合成
3. 学会等名 第24回 酵素応用シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuki Goto
2. 発表標題 Artificial in vitro biosynthesis for RiPP-inspired designer peptides
3. 学会等名 Japan_German Joint Symposium on Natural Product Biosynthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 擬天然ペプチド薬剤を創る人工生成システム
3. 学会等名 「生体適合化学の進歩」インタラクティブフォーラム 第11回ABC-Info講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 試験管内人工生成で擬天然ペプチド薬剤候補をつくる
3. 学会等名 第59回ペプチド討論会 日本ウォーターズ株式会社 ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 試験管内人工生成で擬天然ペプチド薬剤候補をつくる
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 プロテインホスファターゼが拓く生命現象の理解と創薬開発の最前線（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 試験管内人工生成で擬天然ペプチド薬剤候補をつくる
3. 学会等名 3rd IPR Frontier Seminar 2022（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuchen Zhang、濱田恵輔、Dinh Thanh Nguyen、井上澄香、佐竹真幸、岡田正弘、仙石徹、後藤佑樹、菅裕明
2. 発表標題 新規C-グラニル化酵素LimFを用いた人工プレニル化環状ペプチドの試験管内合成
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第16回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuchen Zhang、濱田恵輔、Dinh Thanh Nguyen、井上澄香、佐竹真幸、岡田正弘、仙石徹、後藤佑樹、菅裕明
2. 発表標題 新規C-グラニル化酵素LimFの同定と人工プレニル化環状ペプチド生産への応用
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuchen Zhang、濱田恵輔、Dinh Thanh Nguyen、井上澄香、佐竹真幸、岡田正弘、仙石徹、後藤佑樹、菅裕明
2. 発表標題 新規His-C-グラニル化酵素による人工プレニル化環状ペプチド生産
3. 学会等名 第16回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 擬天然ペプチド薬剤を創る人工生成システム
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 擬天然ペプチド薬剤を創る人工生成システム
3. 学会等名 日本分析化学会 バイオ分析研究懇談会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 擬天然ペプチドをつくる再構成型人工生成システム
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会 再構成的アプローチによる生物システムの理解と工学的活用（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤 佑樹
2. 発表標題 擬天然ペプチドをつくる再構成型人工生成システム
3. 学会等名 第94回日本生化学大会 生理活性ペプチドと中分子創薬～新たな創薬ブレイクスルーを目指して（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Goto
2. 発表標題 Flexible in vitro translation system integrated with RiPP enzymes enables development of pseudo-natural RiPPs
3. 学会等名 Pacifichem 2021 Biosynthesis of Natural Products (#51)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Goto
2. 発表標題 Artificial in vitro biosynthesis for RiPP-inspired designer peptides
3. 学会等名 Pacifichem 2021 RiPP Natural Products: Biosynthesis, Function, and Engineering (#78) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Goto
2. 発表標題 Artificial in vitro biosynthesis of backbone-modified peptides toward development of pseudo-natural products
3. 学会等名 Future Trends and Emerging Technologies in Synthetic Biology Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Goto
2. 発表標題 Artificial in vitro biosynthesis for backbone-modified peptides
3. 学会等名 7th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2020 Virtual)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Goto
2. 発表標題 Artificial in vitro biosynthesis for backbone-modified peptides
3. 学会等名 6th International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-6)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Goto
2. 発表標題 Artificial in vitro biosynthesis for backbone-modified peptides
3. 学会等名 6th International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-6)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Yuki Goto, Masanobu Nagano, Hiroaki Suga	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 357
3. 書名 "Mid-Sized Macrocyclic Peptides as a New Drug Modality" Chapter in "Middle Molecular Strategy"	

1. 著者名 T. Katoh, Y. Goto, T. Passioura and H. Suga	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 944
3. 書名 "Development of flexizyme aminoacylation ribozymes, and their applications" Chapter in "Ribozymes: Principles, Methods, Applications"	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 化合物の製造方法、化合物ライブラリーの製造方法、化合物ライブラリー及びスクリーニング方法	発明者 菅裕明、後藤佑樹、 ウチエン ザン、岡田 正弘	権利者 国立大学法人東京 大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/038924	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 化合物の製造方法	発明者 菅裕明、後藤佑樹、 ヴィノグラドフ アレ クサンダー、他	権利者 国立大学法人東京 大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2022-154483	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 化合物の製造方法、化合物ライブラリーの製造方法、化合物ライブラリー及びスクリーニング方法	発明者 菅裕明、後藤佑 樹、Yuchen Zhang、 岡田 正弘	権利者 国立大学法人東京 大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-170768	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------