

【特別推進研究】

理工系

研究課題名 特殊ペプチド・擬天然物創薬の命題への挑戦



東京大学・大学院理学系研究科（理学部）・教授

すが ひろあき
菅 裕明

研究課題番号： 20H05618 研究者番号：00361668

キーワード： 特殊ペプチド、擬天然物、中分子、創薬、薬剤探索

【研究の背景・目的】

製薬業界で用いられる「Lipinski rule of 5」は、長きにわたり人類が発見、開発してきた経口性有機小分子の化学構造から導き出された「統計的」経験則である。一方、シクロスポリン A に代表される天然物由来の薬剤は、この上記則が当てはまらない分子でありながら経口剤として開発できた。しかし、天然物は主に抗菌性・細胞毒性をもつ化合物として微生物で産生分泌される物質であり、細胞内ヒト標的タンパク質に高い特異性と結合力をもった化合物として発見できるか否かは偶然に依存せざるを得ない。一方で、申請者が開発した RaPID システムを用いれば、標的タンパク質に高い生理活性と特異性をもった特殊ペプチドを高確率で発見できる。しかし、有機小分子薬剤や天然物のように膜透過性をもつ特殊ペプチドを獲得することは偶然に依存せざるを得なかった。

本特別推進研究計画では、このジレンマを解決すること研究の最大の目標に定める。すなわち、細胞膜透過性を向上させるべく新技術による次世代型特殊ペプチド・擬天然物ライブラリーの構築と細胞内標的タンパク質に対する迅速な活性種探索を行うと同時に、それらの細胞膜透過性、小腸吸収性に対する検討と活性種の統計的・理論的な解析を進める。最終的には「中分子の膜透過性経験則」を導き出し、中分子創薬に新たなパラダイムシフトを起こす。

【研究の方法】

本特別推進研究計画では、これまで申請者が研究室を主宰してきた約 20 年にわたる「特殊ペプチド創薬」研究に区切りを付けるべく、やり残された挑戦的な研究に絞り目標を定め、それらを集大成させる。具体的には、下記の 4 つの研究方法で推進する。

- (1) 細胞膜透過を有する特殊ペプチドの構造膜透過性相関検討による探索基盤の確立
- (2) β 体、 γ 体アミノ酸含有特殊ペプチドライブラリーの翻訳合成と生理活性種探索
- (3) 翻訳後酵素修飾された擬天然物ライブラリーの創製と生理活性種探索
- (4) 特殊ペプチドおよび擬天然物の細胞膜透過性と腸間膜透過性の研究

【期待される成果と意義】

本研究計画では、これまで申請者の研究室で培ってきた遺伝暗号リプログラミングの技術を駆使し、つい最近まで翻訳導入が難しかった β アミノ酸、 γ

アミノ酸を含む特殊ペプチドライブラリーを合成し、RaPID システムで標的タンパク質に強力に結合する特殊ペプチド活性種を迅速探索する新たな挑戦を計画している。また、修飾後酵素により作製した擬天然物ライブラリーを用いて活性種を発見する新たな試みも提案している。これらのライブラリーはこれまでの特殊ペプチドライブラリーよりも高い確率で膜透過性物質を発見できる可能性があり、本計画では発見された化合物の構造活性相関解析から膜透過性の特徴を抽出して、ライブラリーデザインにフィードバックし、さらに膜透過性の優れた分子を発見していく計画である。したがって、ここで得られる研究の成果は、これからの中分子医薬品開発における研究プラットフォームになり、アカデミアはもちろんのこと産業界にも大きなインパクトを与える研究となる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ribosomal synthesis and de novo discovery of bioactive foldamer peptides containing cyclic β -amino acids; T. Katoh; T. Sengoku; K. Hirata; K. Ogata; H. Suga* **Nature Chemistry**, (2020) DOI: 10.1038/s41557-020-0525-1
- Promiscuous enzymes cooperate at the substrate level en route to lactazole A; A.A. Vinogradov; M. Shimomura; N. Kano; Y. Goto; H. Onaka, H. Suga* **Journal of the American Chemical Society**, in press (2020) DOI: 10.1021/jacs.0c05541
- Introduction to Thiopeptides: Biological Activity, Biosynthesis, and Strategies for Functional Reprogramming; A.A. Vinogradov; H. Suga* **Cell Chemical Biology**, Accepted article (2020) DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.07.003
- Ribosomal Elongation of Cyclic γ -Amino Acids using a Reprogrammed Genetic Code; T. Katoh; H. Suga* **Journal of American Chemical Society**, 142, 4965-4969 (2020) DOI: 10.1021/jacs.9b12280

【研究期間と研究経費】

令和 2 年度－6 年度 485,800 千円

【ホームページ等】

<http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/bioorg/index.html>
hsuga@chem.s.u-tokyo.ac.jp