

望みの生物活性を有するチオペプチド創製原理の確立

代表研究者 後藤 佑樹
東京大学 大学院理学系研究科 化学専攻 准教授

研究要旨

次世代型の生物活性分子として、中分子サイズの環状ペプチドが近年注目されている。我々はこれまでに、人工翻訳系を駆使した環状ペプチドの試験管内分子進化技術を確立しており、多彩な生物活性ペプチドの開発に成功している。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、細胞内標的を阻害する人工ペプチド薬剤の開発は依然として困難なのが現状である。一方、二次代謝産物として生産される生物活性ペプチド（いわゆる天然物ペプチド）には、細胞膜を通過できるものも多い。例えば、天然物ペプチドの一種であるチオペプチド群は、細胞内の分子標的を阻害する。そこで我々は、チオペプチドの高い膜透過能は、非アミド性の特徴的な閉環骨格に起因すると考え、この天然物由来の閉環様式をもたせた環状ペプチドは細胞膜を効率良く透過できるのではないかと作業仮説を立てた。

本研究では、チオペプチドにみられるアゾール-ピリジン閉環骨格をもつ人工の環状ペプチド（人工チオペプチド）を簡便に試験管内生産する新規方法論を確立した。この試験管内人工合成系は驚くべき基質許容性を示し、多種多様な配列や構造要素をもつ人工チオペプチドを合成可能な汎用合成法であることを実証した。さらに、望みの疾病関連タンパク質に結合する人工チオペプチドの創製にも成功しており、現在その詳細な生物活性評価を進めている。