

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	特殊ペプチド増幅法の開発と創薬への応用
研究機関・ 部局・職名	東京大学・大学院総合文化研究科・准教授
氏名	村上 裕

1. 当該年度の研究目的

平成 23 年度は、ペプチド高速選択法と、二環状ペプチド合成技術を開発することを目的とした。従来の mRNA 提示法は非常に手間のかかる操作が必要であり、これを用いて標的に結合する特殊なペプチドを得るためには、一回の実験に通常 2～3 週間程度の時間がかかる。本研究課題を迅速に遂行するためには、選択法の改良が有効である。そこで本年度は、mRNA 提示法を改良することで高速選択法 (Quick display) を開発することを目的とした。また一般的に、環状ペプチドのライブラリーを用いることで、直鎖状ペプチドに比べて構造が規定されるために、強い結合力をもつペプチドが取得できると考えられている。そこで、さらにペプチドの剛直性を上げるために、二環状ペプチドライブラリーを構築することを試みる。

2. 研究の実施状況

特殊ペプチドの増幅は、遺伝暗号のリプログラミングと mRNA 提示法の組み合わせで可能になる。しかしながら従来の mRNA 提示法では、プールの DNA から転写反応を行い、これを精製してピューロマイシンリンカーとの連結反応を行い、さらにこれを精製して翻訳系に加えるという非常に複雑な操作が必要であった。そこで本年度は、これらの反応を高速に行う反応系を開発した。これにより 2～3 日程度で一回の実験が完了できる非常に高速な選択法が構築でき、我々はこれを高速提示法 (Quick display) と名付けた。本方法の有用性を確かめるために、ヒト血清アルブミンに対して結合する特殊ペプチドを創製することを試みた (ヒト血清アルブミンは、薬剤に結合したり一部の癌細胞で取り込みが加速する等、創薬標的として期待されている)。その結果、数十 nM の解離定数でヒト血清アルブミンに特異的に結合する特殊ペプチドが得られた。この特殊得ペプチドは 14 時間の選択実験の結果得られたものであり、本方法の迅速性が証明できた。以上の結果は、日本化学会で発表し、現在、論文投稿の準備を行っている。

また、二環状ペプチドライブラリーの構築のために、新しいアミノ酸誘導体を設計して合成した。本アミノ酸誘導体は、クロロアセチル基を二箇所含んでおり、これらの箇所で 2 個のシステインの側鎖と反応できると考えられる。そこでモデルペプチドを用いて解析を行った結果、二箇所のクロロアセチル基が反応したペプチドが得られた。本アミノ酸誘導体を用いることで、今後、二環状の特殊ペプチドライブラリーの構築が可能になると考えられる。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

雑誌論文 計0件	(掲載済み一査読有り) 計0件 (掲載済み一査読無し) 計0件 (未掲載) 計0件
会議発表 計3件	専門家向け 計3件 ・村上裕・後藤祐樹・菅裕明、翻訳系に適合するD体アミノ酸、和歌山県(南紀白浜)、2011年12月2~3日、フロンティア生命化学研究会 ・石沢堯大・村上裕、標的結合ペプチドの迅速な選択法の開発、神奈川県(日吉)、2012年3月25~28日、日本化学会 ・藤野公茂・村上裕、β-アミノ酸の無細胞翻訳系によるペプチドへの導入、神奈川県(日吉)、2012年3月25~28日、日本化学会 一般向け 計0件
図書 計0件	
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	
国民との科 学・技術対話 の実施状況	東京大学駒場キャンパスにおいて、大学における研究活動の紹介を、香川県観音寺第一高等学校の生徒に対して行いました(2011年12月15日実施)。生物がどのようにしてDNAからペプチドを作るのかという基本的な話から、これを応用した最先端・次世代研究開発支援プログラムの内容である「特殊ペプチド増幅法の開発」について話をしました。さらに、この方法を使って血管新生の阻害剤や抗菌剤の創製を試みていることを話しました。高校生には少し高度な内容だったとは思いますが、真剣に話を理解しようとしている姿が印象的でした。私が同高校の卒業生であるため、彼等には身近に感じられたのかもしれませんが。講演の後は実験室の見学を行い、最先端・次世代研究開発支援プログラムでどのようにして研究を進めているのかを具体的な装置を見せながら話をしました。
新聞・一般雑 誌等掲載 計1件	選択、2011年8月号、90-91、「生物学と科学が融合した革新的「創薬」技術」
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	116,000,000	77,388,000	0	38,612,000	0
間接経費	34,800,000	23,216,400	0	11,583,600	0
合計	150,800,000	100,604,400	0	50,195,600	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	61,205,674	0	0	61,205,674	60,110,045	1,095,629	0
間接経費	23,216,400	0	0	23,216,400	0	23,216,400	0
合計	84,422,074	0	0	84,422,074	60,110,045	24,312,029	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	56,779,225	相互作用解析装置、実験試薬、窒素ガス等
旅費	60,800	研究成果発表旅費(慶応大学日吉キャンパス)等
謝金・人件費等	2,999,395	博士研究員人件費、研究補助費
その他	270,625	電源の増設、試薬輸入の関税、菌株分譲手数料
直接経費計	60,110,045	
間接経費計	0	
合計	60,110,045	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
遠心エバポレー ター	佐久間製作所	1	2,038,470	2,038,470	2011/4/20	東京大学
PharosFX Plus	Bio-Rad	1	7,717,500	7,717,500	2011/4/25	東京大学
HPLC 分取システ ム	島津製作所	1	3,521,446	3,521,446	2011/5/13	東京大学
HPLC 分析システ ム	島津製作所	1	5,006,580	5,006,580	2011/5/13	東京大学
ペプチド合成機	CEM社	1	10,736,357	10,736,357	2011/5/31	東京大学
Real-time PCR機	Roche社	1	1,342,740	1,342,740	2011/10/31	東京大学
ケミルミ撮影装置	アトー社	1	1,585,500	1,585,500	2011/12/5	東京大学
相互作用解析装置	FortiBio社	1	14,000,000	14,000,000	2012/2/13	東京大学