

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) 実績報告書

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	116,000,000	116,000,000	0	116,000,000	116,000,000	0	0
間接経費	34,800,000	34,800,000	0	34,800,000	34,800,000	0	0
合計	150,800,000	150,800,000	0	150,800,000	150,800,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	16,078,340	56,779,225	10,033,695	12,220,665	95,111,925
旅費	0	60,800	425,260	752,800	1,238,860
謝金・人件費等	0	2,999,395	5,422,822	9,010,211	17,432,428
その他	103,986	270,625	931,052	911,124	2,216,787
直接経費計	16,182,326	60,110,045	16,812,829	22,894,800	116,000,000
間接経費計	0	0	0	34,800,000	34,800,000
合計	16,182,326	60,110,045	16,812,829	57,694,800	150,800,000

4. 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
研究用保冷庫	SANYO MPR-721	1	605,041	605,041	2011/3/9	東京大学
小型超遠心機	himac CS150GXII	1	4,876,725	4,876,725	2011/3/30	東京大学
高速冷却遠心機	himac CR20GIII	1	2,546,250	2,546,250	2011/3/30	東京大学
ゲル撮影、タンパク質精製装置	Bio-Rad GelDoc,Profinia	1	3,468,150	3,468,150	2011/3/30	東京大学
恒温震とう培養機	DC-BR-43FL	1	838,897	838,897	2011/3/31	東京大学
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
Real-time PCR機	Roche社	1	1,342,740	1,342,740	2013/1/11	東京大学
電動蛍光倒立顕微鏡	株式会社ニコン製 Ti-E-FL	1	6,778,485	6,778,485	2014/2/18	東京大学

5. 研究成果の概要

高速進化分子工学法を開発し、これを応用することで、血管新生阻害剤、黄色ブドウ球菌のType I signal peptidase SpsB阻害剤を創製することに成功した。さらに、リボソームと非蛋白質性アミノ酸の適合性をD体アミノ酸、ベータアミノ酸、環状N-アルキルアミノ酸について明らかにした。また、リボソームが荷電性N-アルキルアミノ酸を受け入れないことが分かったので、これを解決するために、翻訳後変換法を開発した。これらの成果は、新たな薬剤開発を大幅に促進し、国民の健康的な生活に寄与するものと期待される。

課題番号	LR011
------	-------

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) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	特殊ペプチド増幅法の開発と創薬への応用
	Development of Non-standard Peptide Amplification Method and Application to Drug Discovery
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	東京大学・大学院総合文化研究科・准教授
	Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	村上 裕
	Hiroshi Murakami

研究成果の概要

(和文):本研究課題では、増幅可能な化合物(特殊ペプチド)ライブラリを創製し、これを用いて新しい創薬技術を開発することを目的とした。まず、薬剤標的タンパク質に結合するペプチドを迅速・簡便に得ることが可能な新しい高速進化分子創製法(TRAP提示法)を開発した。次に本方法と遺伝暗号をリプログラミングして得た特殊ペプチドライブラリを組み合わせ、血管新生阻害剤の創製に成功した。また、様々な非タンパク質性アミノ酸の翻訳系への適合性を調べ、さらに翻訳後変換法を開発して、遺伝暗号リプログラミングの適用範囲を拡大し、多様な特殊ペプチドライブラリの翻訳合成を可能にした。

(英文):

We first developed the TRAP display (translation-transcription coupled with association of puromycin-linker), which enables high-speed in vitro selection of peptides that can bind to pharmaceutical target proteins. Next, we generated libraries of amplifiable non-standard peptide using the TRAP display and genetic code reprogramming. From these libraries, we successfully selected a non-standard peptide capable of inhibiting angiogenesis. Moreover, to increase the number of building blocks for these non-standard peptides, we evaluated the compatibility of various non-proteinogenic amino acids with translation and thereby increased the types of amino acids available for genetic code reprogramming. We also developed a new post-translational conversion method to incorporate translation-incompatible amino acids.

1. 執行金額 150,800,000 円
 (うち、直接経費 116,000,000 円、間接経費 34,800,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

目的：本研究課題では、増幅可能な化合物（特殊ペプチド）ライブラリを開発し創薬に応用することを目的とする。これにより迅速・簡便な薬剤候補創製法を開発し、悪性腫瘍や多剤耐性菌に対する薬剤候補を創製する。

背景：増幅可能な化合物（特殊環状ペプチド）ライブラリを創り出す方法は、次世代の薬剤候補創製法として有望である。本方法の開発を精力的に押し進めている研究者は、アメリカの Forster らと、Szostak らの研究グループである[*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 6353.; *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11728., その他は page 6 の ref 7 参照]。しかしながら、これらの研究グループではアシル tRNA 合成のための効率的な方法を持たないため、未だ有効性・実用性に乏しい方法しか開発できていない。これに対し、申請者は以前に所属していた研究室（東京大学・先端研，現大学院理学系研究科・菅裕明教授）において、RNA 触媒を創製し、遺伝暗号をリプログラムすることで特殊ペプチドの翻訳合成を可能にした[*Nat. Methods* 2006, 3, 357-9.]。さらにリプログラム翻訳系を Szostak や伏見らが開発した mRNA 提示法 (*in vitro virus* 法) [*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 12297-302.; *FEBS Lett.* 1997, 414, 405-8.]と組み合わせ、生理活性を持つ特殊ペプチドの創製を行った。また、本方法をその他の様々な非タンパク質性アミノ酸に拡張するため、どのようなアミノ酸が翻訳系に受け入れることができるかを検討している。これらの研究成果から、特殊ペプチドライブラリの創薬への応用には、乗り越えるべきいくつかの壁があることが明らかになってきた。本研究計画ではこれらの壁を取り払い、薬剤候補創製法をより実用的な方法にすることを目指した。

4. 研究計画・方法

計画1 高速試験管内進化分子創製法の開発：従来の mRNA 提示法では、mRNA の転写、mRNA とピューロマイシンリンカーとの連結、ペプチドの翻訳の段階が一つひとつ別の操作となっていた。申請者は mRNA とピューロマイシンリンカーが GC の豊富な配列で非常に強い相補対を形成するように設計し、ピューロマイシンリンカーを転写・翻訳反応液に加えておけば、鋳型である DNA を加えるだけで転写・アニール・翻訳が自律的に進み、翻訳系中で mRNA-ペプチド複合体ができると考えた (図 1)。計画 1 では、これを実現して、既存の方法に比べ環状ペプチドの選択を大幅に高速化することを試みる。

計画2 二環状ペプチド合成技術の開発：これまでの予備実験で、解離定数が 1~100 nM の環状ペプチドが創製可能であることが分かっている。もし、さらに標的に強く結合する 10 pM~1 nM 程度の解離定数をもつ特殊ペプチドが合成できれば、薬剤候補としての使用を考えた際、より有望である。結合力を上げるためには、構造を固くすることがエントロピー的に有利である。実際、キノコから抽出された α -アマネチンなど、天然の特殊ペプチドにも二環状を形成しているものが存在する。そこで、クロロアセチル基を 2 つ持つアミノ酸を合成してランダムペプチドの N 末端に導入し、二環状ペプチドライブラリを作製することを試みる。

計画3 非タンパク質性アミノ酸と翻訳系の適合性の検証と、翻訳適応非タンパク質性アミノ酸の拡張：以前の研究から、主鎖骨格が特殊なアミノ酸のペプチドへの導入が難しいことが分かっている。これは、ペプチド結合を形成するリボソームが、これらのアミノ酸を

受け入れにくいためであると考えられる。そこで、計画 3 では、まず、非タンパク質性アミノ酸と翻訳系の適合性を様々なアミノ酸について詳細に調べる。さらに、非タンパク質アミノ酸に修飾を施す、tRNA を改良する、リボソームを改良する、等の方法で、翻訳で使用できる非タンパク質アミノ酸の種類を拡張することを計画する。

計画 4 高速試験管内進化分子創製法と遺伝暗号リプログラミングによる薬剤候補の創製：(血管新生阻害剤) 悪性腫瘍が大きくなるためには酸素や栄養が必要である。そこで、悪性腫瘍は血管内被細胞増殖因子(VEGF)などを分泌し、自身に向かって血管を新生させる。もし血管新生を阻害できれば、腫瘍に対し有望な薬剤ができるであろう。本研究計画では、VEGF の受容体を阻害する特殊ペプチドを選択する。計画 1~3 の成果を利用して、強い阻害活性をもつ環状ペプチドが創製できると考えられる。得られた特殊ペプチドを固相合成により数 mg スケールで合成し、細胞を用いた生理活性評価に使用する。**(抗菌剤)** ペニシリンなどの抗生物質・抗菌薬が劇的な成果を上げ、人類は感染症を克服したかに見えた。しかしながら細菌は抗生物質への耐性を徐々に高め、現在では多くの抗生物質が効かない多剤耐性菌が出現している。最近では、最後の砦とされたバンコマイシンに対する耐性菌も生まれ、抗菌薬の開発が急務なものとなっている。本研究計画では、細菌のタンパク質や生体分子を標的として、その機能を阻害することで抗菌薬として働く特殊ペプチドの創製を行う。さらに、得られた特殊ペプチドを固相合成により合成し、細菌増殖阻害について評価する。

5. 研究成果・波及効果

計画 1 の成果：(Ishizawa et al., JACS 2013, ref. 4) より迅速かつ簡単に目的の機能をもつポリペプチドを選択する方法として TRAP display を開発した。まず、mRNA display の問題点を解決するために、TRAP 反応系 (TRAP system, Transcription-translation coupled with Association of Puromycin-linker system) を開発した。TRAP 反応系は、鋳型 DNA の転写、転写された mRNA とピューロマイシン DNA のアニール、ピューロマイシン DNA・mRNA 複合体の翻訳の三つの反応を連続的に進行させることで、ポリペプチドライブラリを構築する反応系である (図 1)。TRAP display では、mRNA display の煩雑さの原因となっていた三つの過程を一つの系中で行うことができ、迅速かつ簡単に目的の機能をもつポリペプチドを選択できる。ただし操作を簡便にすることで、選択法としての基本性能を低下させている意味はない。そこでライブラリの多様性と、選択の濃縮効率の基本性能を評価した結果、TRAP display は既存の方法である mRNA display と濃縮効率において同等で、そのペプチドの多様性は、1 mL の翻訳系で、最大で約 6×10^{13} になることが分かった。さらに、TRAP display と mRNA display を用いて、実際にランダムペプチドライブラリーから、ストレプトアビジンビーズに固定したヒト血清由来アルブミンに結合する大環状ペプチドの選択実験を行った。TRAP display と既存の mRNA display による選択実験で得られた大環状ペプチドの配列を比較した結果、得られたペプチドのうち最も多く存在している二種類のペプチドは、共通した配列であることがわかった。これにより、TRAP display と mRNA display による選択実験から、同じペプチドが得られることを実証できた。特筆すべきことは、TRAP display を用いた場合、1 回の濃縮操作には、わずか 2.5 時間程度しか要しなかったことである。この結果、6 回の濃縮操作からなる選択実験全体は、14 時間程度で完結した。既存の mRNA display が 1 回の濃縮操作に 2 日程度を要することから、TRAP display が極めて迅速な機能性ポリペプチド選択法であることが証明された。

計画 2 の成果：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、これらの箇所を 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。

計画 3 の成果：(Fujino et al., JACS 2013 ref 5; Kawakami et al., Chem. Sci, 2014 ref 1;

Kawakami et al., *JACS* 2013 ref 3) 以前の研究から、ある程度、野生型リボソームが D 体アミノ酸や β -アミノ酸等の非タンパク質性アミノ酸を受け入れることが分かっていた。計画 3 では、まず詳細な D 体アミノ酸や β -アミノ酸の翻訳系への適合性について以前の結果をさらに拡張する形でデータを得た。さらに遺伝暗号に様々な *N*-アルキルアミノ酸を取り込ませることを目的として、リボソームが受け入れることができる環状 *N*-アルキルアミノ酸のスクリーニングを行った。その結果、様々な環状 *N*-アルキルアミノを用いて特殊ペプチドを合成することに成功した。さらに最近機能がはっきりした翻訳因子である伸長因子 P の翻訳系への添加により、環状 *N*-アルキルアミノ酸の取り込みが促進され、より質の高い特殊ペプチドライブラリが調製できることが分かった。また、これまで荷電性の官能基を持つ *N*-アルキルアミノ酸の取り込みが悪いことが問題であったが、翻訳後変換法を開発し、この問題を解決した。

計画 4 の成果：(Kwakami et al., *ACS Chem. Biol.* 2013, ref. 6; Taniguchi et al., *BMC Biotech.* 2013, ref. 2) (血管新生阻害剤) まず上述と同様の機構で環状構造を形成させるために、クロロアセチル基をもつ 4 種類 (ClAc-L-Phe, ClAc-D-Phe, ClAB-L-Phe, ClAB-D-Phe) の環状化用アミノ酸 (^RPhe) を開始アミノ酸とした。さらに、2 セットのペプチド伸張用アミノ酸群を使用することで、ランダム配列に出現するアミノ酸の組み合わせを 2 つ準備した。ここで遺伝暗号 1 は、タンパク質性アミノ酸からメチオニンを除いた 19 種類のアミノ酸で構成されている。遺伝暗号 2 は、メチオニンに加えてフェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、バリンを除いた 15 種類のタンパク質性アミノ酸と、*N*-メチルフェニルアラニン (^{Me}Phe)、D 体のチロシン (D-Tyr)、*N*-メチルヒスチジン (^{Me}His)、サイクロロイシン (Cle) の 4 種類の非タンパク質性アミノ酸から構成されている。さらに、遺伝暗号 1 については計画 3 で開発した二環状ペプチドライブラリも用いた。TRAP display を用いて、標的タンパク質である VEGFR2 に結合する環状ペプチドを選択した結果、7 種類の環状ペプチドが得られた。ただし二環状ペプチドのライブラリからは、新たに Cys が出現したものがなく、少なくとも本標的に対してはペプチドの二環状化は有効に働かないことが分かった。次に、これら大環状ペプチドを化学合成して VEGFR2 を発現している生細胞に添加することで、大環状ペプチドの VEGFR2 自己リン酸化に対する阻害能を調べた。その結果、全ての大環状ペプチドが VEGFR2 の自己リン酸化可能を阻害し、特に 3 種類の環状ペプチド阻害活性が強いことがわかった。また、これらの環状ペプチドは、VEGFR2 を介した HUVEC の細胞増殖も抑制した。特に 2 種類の環状ペプチドの阻害能は強く、IC₅₀ = 60 nM であった。さらに、図 2 に示す環状ペプチド L1 は血清存在化での安定性も高く、血清を含む培地中で HUVEC の管腔形成も阻害することがわかった。(抗菌剤) 標的である黄色ブドウ球菌の Type I signal peptidase SpsB をクローニングし精製した。さらにこれを標的とし、TRAP display で選択実験を行った結果、Type I signal peptidase SpsB の活性を試験管内で阻害する環状ペプチドを得ることに成功した (第 36 回日本分子生物学会年会 2013 年 12 月 5 日発表)。また、この際に、標的遺伝子をクローニングする簡便な方法が開発された (MUPAC 法)。

波及効果：本研究では、新薬を創製するための新規手法を開発した。本手法によって開発される新薬は、将来、様々な疾患を克服するための一助になると考えられる。近年、抗体医療がライフィノベーションを起こしつつある。本研究で得られる環状ペプチドは、この抗体医療と従来の低分子医薬との中間に位置し、新しい医薬になると期待される。本研究成果から、抗体医療に比べても遜色ない可能性を秘めたペプチド医療が生まれると期待される。本研究課題における成果は、東大発のベンチャー企業において活用されている。

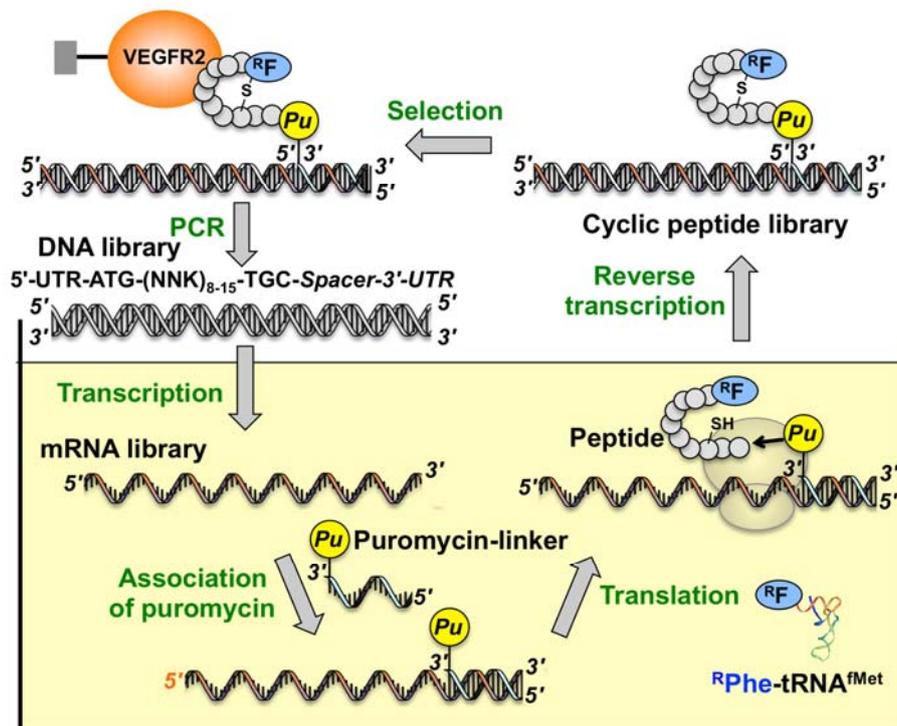


図1 高速試験管内進化分子法と、これを用いた血管新生阻害剤の創製。本事業の計画1において高速試験管内進化分子法を開発した。この反応系では、鋳型DNAの転写、mRNAに対するピューロマイシンDNAのアニール、翻訳、の三つの反応が連続的に起きる。(図中の^RFとPuは、環状化用開始アミノ酸とピューロマイシンを表す。)

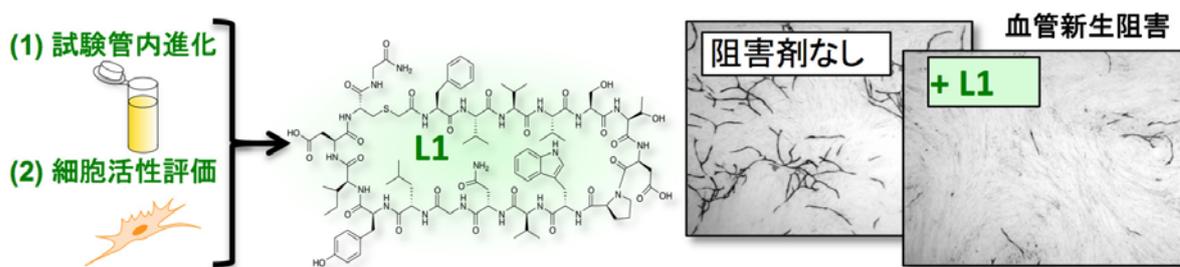


図2 高速進化分子創製法を用いた血管新生阻害剤の開発。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 7 件	(掲載済み一査読有り) 計 7 件 1. Kawakami, T.*; Sasaki, T; Reid, P. C.; <u>Murakami, H.*</u> , Incorporation of electrically charged N-alkyl amino acids into ribosomally synthesized peptides via post-translational conversion. <i>Chemical Science</i> , 2014, 5, 887-893. 2. Taniguchi, N; Nakayama, S; Kawakami, T.; <u>Murakami, H.*</u> , Patch cloning method for multiple site-directed and saturation mutagenesis. <i>BMC Biotechnology</i> 2013, 13:91. 3. Kawakami, T.*; Ishizawa, T.; <u>Murakami, H.*</u> , Extensive reprogramming of the genetic code for genetically encoded synthesis of highly N-alkylated polycyclic peptidomimetics. <i>Journal of the American Chemical Society</i> 2013, 135, 12297-304. 4. Ishizawa, T; Kawakami, T; <u>Murakami, H.*</u> , TRAP display: a high-speed selection method for the generation of functional polypeptides. <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 2013, 135, (14), 5433-40 5. Fujino, T.; Goto, Y.; Suga, H.; <u>Murakami, H.*</u> Reevaluation of the D-Amino Acid Compatibility with the Elongation Event in Translation. <i>Journal of the American Chemical Society</i> 2013, 135, (5), 1830-7 6. Kawakami, T; Ishizawa, T; Fujino, T; Reid, P. C.; Suga, H.; <u>Murakami, H.*</u> , <i>In vitro</i> selection of multiple libraries created by genetic code reprogramming to discover macrocyclic peptides that antagonize VEGFR2 activity in living cells. <i>ACS Chemical Biology</i> , 2013, 8, (6), 1205-14 7. Kawakami, T. & <u>Murakami, H.*</u> Genetically encoded libraries of nonstandard peptides. <i>Journal of Nucleic Acids</i> 2012, 713510. (掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 0 件
会議発表 計 33 件	専門家向け 計 31 件 1. 第 9 回 理研「バイオものづくりシンポジウム」2014 年 3 月 13 日 (和光)、招待講演 村上裕 「高速進化分子工学法の開発と阻害剤創製への応用」 2. 第36回日本分子生物学会年会 2013年12月5日 (神戸)、ポスター発表 溪口直弘、村上裕 「黄色ブドウ球菌のシグナルペプチダーゼを標的とした抗菌剤候補の創製」 3. 第36日本分子生物学会年会 2013年12月5日 (神戸)、ポスター発表 中山紗由美、石沢堯大、村上裕 「高速試験管内進化法における抗体様タンパク質-mRNA複合体形成率の向上」 4. 第36回日本分子生物学会年会 2013年12月5日 (神戸)、ポスター発表 石沢堯大、川上隆史、村上裕 「高速試験管内進化法の開発と新規機能性ポリペプチドの探索への応用」 5. The 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium, November 7th, 2013, Osaka, Poster presentation Takashi Kawakami, Takahiro Ishizawa, Hiroshi Murakami “Ribosomal incorporation of diverse cyclic N-alkyl amino acids” 6. The 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium, November 7th, 2013, Osaka, Poster presentation Takashi Kawakami, Toru Sasaki, Patrick C. Reid, Hiroshi Murakami “Ribosomal synthesis of charged N-alkyl amino acid-containing peptides”

	<p>7. The 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium, November 7th, 2013, Osaka, Poster presentation Takahiro Ishizawa, Takashi Kawakami and Hiroshi Murakami "High-Speed In Vitro Selection and Evolution of Functional Polypeptides Using TRAP Display"</p> <p>8. The 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium, November 6th, 2013, Osaka, Poster presentation Tomoshige Fujino, Yuki Goto, Hiroaki Suga, Hiroshi Murakami "Incorporation of D-Amino Acids into the Peptide in the cell-free Translation System"</p> <p>9. AARS2013, 9th International Symposium on Aminoacyl-tRNA Synthetase, October 7th, 2013, Hakone, Poster presentation Tomoshige Fujino, Yuki Goto, Hiroaki Suga, Hiroshi Murakami "D-amino acid compatibility with the elongation event in translation"</p> <p>10. 第7回バイオ関連化学シンポジウム (日本化学会、生体機能関連化学部会) 2013年9月28日 (名古屋)、ポスター発表 藤野公茂、後藤祐樹、菅裕明、村上裕「D体アミノ酸の翻訳系への適合性に関する詳細な解析」</p> <p>11. 第7回バイオ関連化学シンポジウム (日本化学会、生体機能関連化学部会) 2013年9月27日 (名古屋)、ポスター発表 石沢堯大、川上隆史、村上裕「高速試験管内進化分子工学法を用いた大規模ペプチドライブラリーの構築」</p> <p>12. 第7回バイオ関連化学シンポジウム (生体機能関連化学部会) 2013年9月27日 (名古屋)、ポスター発表 川上隆史、石沢堯大、藤野公茂、菅裕明、村上裕「高速試験管内分子進化法を用いた血管内皮増殖因子受容体阻害ペプチドの開発」</p> <p>13. 第86回日本生化学会大会 2013年9月12-13日 (福岡)、口頭/ポスター発表 溪口直弘、村上裕「新規抗菌剤の開発を目指した黄色ブドウ球菌シグナルペプチダーゼ阻害剤の創製」</p> <p>14. 日本ケミカルバイオロジー学会第8回年会 2013年6月21日 (東京)、ポスター発表 川上隆史、石沢堯大、藤野公茂、Patrick C. Reid、菅裕明、村上裕「内皮細胞の血管新生を阻害する非天然型環状ペプチドの高速分子進化法による創製」</p> <p>15. 日本ケミカルバイオロジー学会第8回年会 2013年6月20日 (東京)、ポスター発表 藤野公茂、後藤祐樹、菅裕明、村上裕「D体アミノ酸の翻訳伸長反応への適合性」</p> <p>16. 第8回日本ケミカルバイオロジー研究会 2013年6月20日 (東京)、ポスター発表 石沢堯大、川上隆史、村上裕「新規機能性ポリペプチドの探索を指向した高速試験管内進化分子工学法の開発」</p> <p>17. 第13回東京大学生命科学シンポジウム 2013年6月8日 (東京)、ポスター発表 溪口直弘、中山紗由美、村上裕「迅速、簡便、高効率な複数変異導入法 (MUPAC法) の開発」</p> <p>18. 第13回東京大学生命科学シンポジウム 2013年6月8日 (東京)、ポスター発表 藤野公茂、後藤祐樹、菅裕明、村上裕「D-amino acid compatibility with the elongation event in translation」</p> <p>19. 第93回日本化学会春季年会 第4回日英シンポジウム 2013年3月24日 (滋賀)、招待講演</p>
--	---

	<p>村上裕「Development of Non-standard Peptide Inhibitor Using TRAP Display」 20 第85回日本生化学会 2012年12月16日（福岡）、口頭発表 溪口直弘、中山紗由美、村上裕「迅速、簡便、高効率な複数変異導入法」 21. 第85回日本生化学会 2012年12月14日（福岡）、招待講演 村上裕「薬剤候補を増幅する方法の開発とVEGFR2阻害剤創製への応用」 22. バイオサイエンス若手研究会第2回シンポジウム 2012年12月3日（信州）、招待講演 村上裕「進化分子工学の創薬への応用」 23. 第49回ペプチド討論会（日本ペプチド学会）2012年11月7日（鹿児島）、ポスター発表 川上隆史、石沢堯大、藤野公茂、村上裕「高速試験管内ペプチド分子進化法を用いた血管内皮増殖因子受容体阻害ペプチドの開発」 24. 第49回ペプチド討論会（日本ペプチド学会）2012年11月7日（鹿児島）、口頭発表 藤野公茂、村上裕「βアミノ酸を含むペプチドの翻訳系を用いた合成」 25. 第6回バイオ関連化学シンポジウム（日本化学会）2012年9月7日（札幌）、口頭発表 石沢堯大、川上隆史、村上裕「高速試験管内分子進化法の開発と血管新生阻害ペプチド創製への応用」 26. 第12回 東京大学 生命科学シンポジウム 2012年6月30日（東京）、ポスター発表 石沢堯大、村上裕「試験管内でのポリペプチドの高速進化」 27. 第12回 東京大学 生命科学シンポジウム 2012年6月30日（東京）、ポスター発表 藤野公茂、村上裕「翻訳系でβ-アミノ酸をペプチドへ導入できるか」 28. The Second Asian Chemical Biology Conference ACBC2012, June 5th, 2012, Okinawa, Poster presentation Hiroshi Murakami, Takahiro Ishizawa “Quick Display: a method for facilitating selection of functional peptides and proteins” 29. 第92日本化学会春季年会 2012年3月27日（神奈川）、ポスター発表 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」 30. 第92日本化学会春季年会 2012年3月27日（神奈川）、ポスター発表 藤野公茂、後藤祐樹、菅裕明、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」 31. 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 一般向け 計2件 32. 首都の大学訪問ツアー：スーパーサイエンスハイスクール、2013年12月12日（東京）、口頭 村上裕「新規薬剤の開発」 33. 首都の大学訪問ツアー：スーパーサイエンスハイスクール、2012年8月6日（東京）、口頭 村上裕「薬剤を進化させる新しい方法」</p>
<p>図書 計1件</p>	<p>石沢堯大・川上隆史・村上裕（2013）“高速試験管内進化分子工学法—TRAP displayの開発と血管新生阻害ペプチド創製への応用” 進化分子工学～高速分子進化によるタンパク質・核酸の開発 第3編-第4章-第4節, 担当 p389-p400 総ページ数 424 ページ株式会社エヌ・ティー・エス</p>

様式21

<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>「首都の大学訪問ツアー」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。セントラルドグマのから、最先端・次世代研究開発支援プログラムの内容である化合物の進化について話をしました（2012年8月6日、2013年12月12日、東京大学駒場Iキャンパス、参加人数 約20名）。さらに進化を速めるための方法論や、血管新生阻害剤の創製を紹介しました。また、オープンキャンパスにおいて最先端・次世代研究開発支援プログラム「国民との科学・技術対話」ポスター展示「未来からの招待状」にてポスター掲示を行いました。同ポスターは、2012年8月3日～10月8日まで医学部附属病院外来棟1Fロビーに掲示されました。さらに、FIRSTシンポジウム「科学技術が拓く2030年」へのシナリオにてポスター発表を行いました（2014年2月28日実施）。また「駒場理系後期課程オープンラボ」（2013年6月7日、東京大学駒場Iキャンパス）において、研究室公開を行いました。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計1件</p>	<p>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”</p>
<p>その他</p>	

7. その他特記事項