

【特別推進研究】

理工系（化学）



研究課題名 特殊ペプチド創薬

東京大学・先端科学技術研究センター・教授

すが ひろあき
菅 裕明

研究分野：生物分子科学

キーワード：天然物有機化学、生理活性物質、生体高分子、生合成、ケミカルバイオロジー

【研究の背景・目的】

本研究では、申請者が10年に渡り研究を推進してきたフレキシザイム（1999年に申請者が独自に単離・同定したtRNAアシル化RNA酵素）を用いた遺伝暗号リプログラミングの基盤技術をさらに飛躍発展させ、mRNA鋳型依存的に天然物ライクな特殊ペプチドライブラリーを自在に合成する技術とその網羅的探索技術を開発する。さらに、その創薬応用を展開する事で特殊ペプチドによるケミカルバイオテクノロジーの新時代を築く。具体的には、①両親媒性環状特殊ペプチドの合成技術開発、②リボソームによる炭素・炭素結合形成技術開発によるポリケチド骨格含有特殊ペプチドの合成、③上記特殊ペプチドライブラリーの合成と網羅探索系の融合、④生理活性特殊ペプチドの探索（申請者自身の研究室で単独で推進する蛋白質間相互作用阻害剤探索に加え、生物リズム制御を担う蛋白質因子群を標的とした探索を共同研究で行う）、を目標に掲げる。

【研究の方法】

これまで申請者が精力的に研究を継続してきたフレキシザイム・翻訳系研究の流れを引き継ぎ、「遺伝暗号リプログラミング（初期化による書き直し）」の技術を駆使し、「特殊ペプチドの翻訳合成」の確立と薬剤探索を推進する。特に本研究計画では、天然物として過去に薬剤探索されてきた特殊ペプチド類からその特徴を学び取り、擬天然物としての人工特殊ペプチドを合成するための技術開発を行う。

①両親媒性環状特殊ペプチドの合成技術開発、ならびに②リボソームによる炭素・炭素結合形成技術開発によるポリケチド骨格含有特殊ペプチドの合成では、擬天然物としての人工特殊ペプチドの新規合成手法の開発を目指す。その後、③上記特殊ペプチドライブラリーの合成と網羅探索系の融合、④生理活性特殊ペプチドの探索へと応用展開する。いずれの研究においても、合成された特殊ペプチドの生体内安定性や標的への親和性を高めるため、環状化は必須であり、各目的に即した環状特殊ペプチドの創製とその探索を行う。

【期待される成果と意義】

本技術は、高多様性特殊ペプチドライブラリーからの生理活性化合物の探索の低コスト且つ高スピード化を可能にし、これにより疾患標的蛋白質へのアゴニストやアンタゴニストになりうる新規

特殊ペプチドを探索・発見することが可能となる。したがって、本研究は、天然物科学・ケミカルバイオロジー領域に学術上高いインパクトを与えるばかりでなく、抗体医薬に代わる特殊ペプチド医薬の新時代を築くことで高い社会的インパクトをもたらすと期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ "Structural basis of specific tRNA aminoacylation by a small in vitro selected ribozyme" H. Xiao, H. Murakami, H. Suga, A. R. Ferre-D'Amare *Nature* 454, 358-361 (2008).
- ・ "Ribosomal synthesis of peptidase-resistant peptides closed by a non-reducible inter-sidechain bond" Y. Sako, Y. Goto, H. Murakami, H. Suga *ACS Chemical Biology* 3, 241-249 (2008).
- ・ "Synthesis of biopolymers using genetic code reprogramming" A. Ohta, Y. Yamagishi, H. Suga *Current Opinion in Chemical Biology* 12, 159-167 (2008).
- ・ "Reprogramming the initiation event in translation for the synthesis of physiologically stable cyclic peptides" Y. Goto, A. Ohta, Y. Sako, Y. Yamagishi, H. Murakami, H. Suga *ACS Chemical Biology* 3, 120-129 (2008).
- ・ "Messenger RNA-directed incorporation of multiple N-methyl-amino acids into linear and cyclic peptides" T. Kawakami, H. Murakami, H. Suga *Chemistry & Biology* 15, 32-42 (2008).
- ・ "A highly flexible tRNA aminoacylation tool for non-natural polypeptide synthesis" H. Murakami, A. Ohta, H. Ashigai, H. Suga *Nature Methods* 3, 357-359 (2006).

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度

406,700千円

ホームページ等

<http://www.rcast.u-tokyo.ac.jp>

hsuga@rcast.u-tokyo.ac.jp