

Title	新規環状Helix-Loop-Helixペプチド類縁体の合成および機能評価に関する研究
Author(s)	西原, 紀夫
Editor(s)	
Citation	
Issue Date	2016
URL	http://hdl.handle.net/10466/15476
Rights	

学位論文要旨

西原 紀夫

新規環状 Helix-Loop-Helix ペプチド類縁体の合成 および機能評価に関する研究

生体内の特定の蛋白質に結合しその機能を阻害又は活性化する分子を獲得することは、その蛋白質の生物学的役割を解明する上で極めて重要である。また、その蛋白質の過剰な活性化が特定の疾患と関係することが明らかな場合には、その機能を阻害、抑制する分子はその疾患の治療薬となる可能性を持つ。

生体内蛋白質は、その受容体等の他の蛋白質との相互作用を通じて情報伝達しその機能を発現する 경우가多く、その機能を抑制するためには蛋白質-蛋白質相互作用 (PPI) を阻害する必要がある。しかしながら PPI は、いわゆる「鍵と鍵穴」で表現される相互作用とは異なり、蛋白質分子の外部に露出した広い表面積を介した相互作用であるため、経口医薬品で一般的な分子量 500 以下の低分子化合物で阻害することが困難とされている。そこで抗体医薬の開発が進められ、臨床応用されてきた。しかしながら抗体医薬においても、その標的分子が細胞膜表面又は細胞外に存在する蛋白質に限られること、製造プロセスが複雑で薬価が高い等の課題が指摘されている。

大阪府立大学理学系研究科生命化学研究室では、立体構造が規制されたヘリックス・ループ・ヘリックス (HLH) ペプチドを *de novo* デザインし、これを scaffold としたバクテリオファージ、酵母表面提示ライブラリーを作製した。さらに、このライブラリーを用いたスクリーニングにより標的蛋白質に特異的に結合するペプチドの創製に成功してきた。高度に立体規制された環状 HLH ペプチドは抗体に比べて大幅に低分子化されており、また蛋白質分解酵素に対する抵抗性が高いことから次世代の抗体様分子として期待される。

一方、約 40 残基からなる長鎖ペプチドの化学合成では、アミノ酸欠損体等の構造類似の副生成物を多数与え、生物学的機能評価に必要な高純度のペプチドを十分量確保することが困難な場合がある。従って、環状 HLH ペプチドの立体構造を保持し、必要量のサンプルをより確実に取得することができる新たなペプチド類縁体を創製できれば、その機能評価を迅速に行う上で利点大きい。また、そのペプチド類縁体を別の分子で修飾し機能化できれば、研究ツールや医薬品候補分子としての利用価値が大きく広がることになる。

以上のことから、本研究では環状 HLH ペプチドの立体構造を保持した新たな環状ペプチド類縁体の設計を行い、その合成法を確立した。また、この環状ペプチド類縁体を scaffold とした標的蛋白質結合性分子の合成及び機能評価を行い、その有用性について検証した。