

課題番号: LR011
助成額: 151 百万円

ライフ・イノベーション

理工系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

特殊ペプチド増幅法の開発と創薬への応用

村上 裕 東京大学大学院総合文化研究科 准教授
Hiroshi Murakami



専門分野
生物化学

キーワード

生体機能関連化学 / 生物有機化学 / バイオテクノロジー / 天然
物有機化学 / ケミカルバイオロジー / リボソーム / 血管新生

WEB ページ

[http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/murakami/
Home/Home.html](http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/murakami/Home/Home.html)

研究背景

創薬において、薬剤候補となる化合物の確保が重要な課題となっている。実際、多くの製薬企業は独自の化合物ライブラリ（様々な種類の化合物を収集・整理した物）を利用して創薬を行っている。そこで次世代創薬法の創製のために、新たな化合物ライブラリ作製法の開発が望まれている。

研究目的

特殊ペプチド（特殊な構造を持つアミノ酸が連なった物）の増幅法を開発することで、新たな化合物ライブラリの作製を目指す。さらに本方法を活用して、血管新生阻害剤の創製を試みる。本研究で開発する増幅法を用いることで、約 10 兆種類の特殊ペプチドの利用が可能となり、より迅速な薬剤候補の創製が可能となる。

実績

代表論文: J. Am. Chem. Soc., 135, 5433-40. (2013)
など主な責任著者論文が 7 報
特許出願: 2012-193453 「血管内皮細胞増殖因子受容体阻害ペプチド」 PCT 出願 (2012 年 9 月) など全 3 件
一般雑誌: 選択、90-91、「生物学と科学が融合した革新的「創薬」技術」(2011 年 8 月)
特記事項: その他の主な責任著者論文: ACS Chem. Biol. と J. Nucl. Acids と BMC Biotech. と Chem. Sci. に各 1 報: J. Am. Chem. Soc. に 2 報

研究成果

高速分子進化創製法の開発

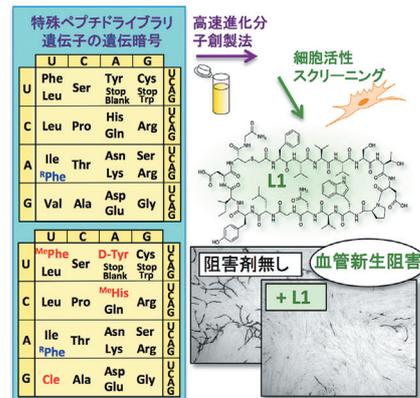
DNA を加えるだけで、遺伝子を持った特殊ペプチドが自律的に合成される「TRAP 反応系」を開発した。さらに、この反応系にランダムな配列を持つ DNA を加えることで、数兆種類の環状特殊ペプチドライブラリを作成することに成功した。

荷電性非タンパク質性アミノ酸の導入

N-アルキルアミノ酸をペプチドに導入することで、生体内で安定で膜透過性が向上した特殊ペプチドが得られると考えられている。しかし、先行研究から側鎖に電荷を持つ同アミノ酸はペプチドに導入されることが分かっていた。この問題を解決するために、翻訳後官能基変換法を開発した。これにより、様々な N-アルキルアミノ酸を使用できるようになった。

血管新生阻害剤の開発

高速分子進化創製法を用いて、約 10 兆種類の特殊ペプチド群の中から血管新生を強く阻害する薬剤候補を選択することに成功した。将来は、血管新生阻害剤としての応用が期待される。



高速分子進化創製法を用いた血管新生阻害剤の創製。得られた特殊ペプチドが血管新生を阻害していることが分かる。

2013年の 応用展開

本研究で開発した薬剤候補の増幅法を用いることにより、薬剤候補を飛躍的に大きな化合物群から迅速に選択できるようになった。また本方法は、薬剤候補を創製するための普

遍的な方法として利用することができるため、様々な疾患に対する新規薬剤の創製につながると思われる。