

課題番号: **LS124**
助成額: 135 百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

新規ペプチド探索法と分子イメージングの融合による革新的ペプチド創薬システムの構築

石岡 典子 独立行政法人日本原子力研究開発機構量子ビーム応用研究部門 研究主幹
Noriko N. Ishioka

専門分野

放射性医薬品の
開発

キーワード

抗がん物質探索・ケミカルバイオロジー／分子標的療法／同位体薬品化学／コンビナトリアルケミストリー／薬効評価と予測／ペプチド創薬／マイクロドージング

WEB ページ

www.taka.jaea.go.jp/rab_div/mra/index_j.html



研究背景

病気の原因となる物質に対して選択的に効果を発揮する「分子標的治療薬」は、副作用が少ない次世代の薬剤として期待されている。その候補の一つとしてペプチドは大きな可能性を秘めているが、今のところ効率的なペプチド薬剤の開発法は無い。

研究目的

わずかな量でも検出可能な放射性の同位体（ラジオアイソトープ、RI）を、抗がん物質探索におけるスクリーニング・細胞障害性・in vivo イメージング・マイクロドージングにおいて余すところなく活用し、効率的にペプチド分子標的治療薬を開発する、全く新しい創薬システムの構築を目標とする。

実績

代表論文: Peptide Science 2012, 157-160, (2013)

研究成果

RI 標識ランダムペプチドライブラリーの作製技術の開発

18 種類のアミノ酸組合せで構成可能な 3400 万種類のペプチドから薬剤候補を選抜するために、2 か所のアミノ酸を特定した 972 系統のランダムペプチドライブラリーの効率的な作製法を開発すると共に、10 万種類のペプチドが混在するライブラリーへの RI の安定的な導入条件を見出した。

ランダムペプチドライブラリー

特定部位	ランダム部位	H-Y(3- ¹²⁵ I)-X ¹ -X ² -X ³ -X ⁴ -X ⁵ -X ⁶ -OH	系統数
2 位・3 位	4～7 位	yAAXXXX, yARXXXX, yANXXXX, yVWXXX, yVVXXX	324
4 位・5 位	2・3 位・6・7 位	yXXAAXX, yXXARXX, yXXANXX, yXXVWXX, yXXVXXV	324
6 位・7 位	2・3 位・4・5 位	yXXXXAA, yXXXXAR, yXXXXAN, yXXXVW, yXXXVV	324

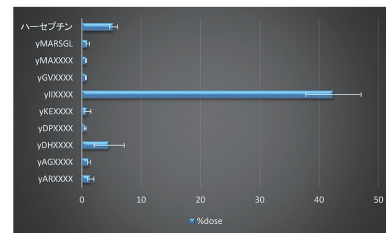
X:18 種類のアミノ酸

▲ 3 シリーズ 972 系統のランダムペプチドライブラリー。1 ライブラリーには 10 万種類のペプチドが含まれる。

SKOV3 と L 体ライブラリーのバインディングアッセイの結果。▶
脂溶性の高い II シリーズの結合が高いことが分かる。

Her2 発現細胞に結合するペプチドの選抜

2 か所のアミノ酸を特定した RI 標識チロシン-ランダムペプチドライブラリーを D 体および L 体で作製し、Her2 過剰発現細胞（SKOV3）、低発現細胞（MCF7）及び未発現細胞（Ramos）とバインディングアッセイを実施中である。非特異的に結合する脂溶性の高いアミノ酸を含むライブラリーにおいて高い結合を示す結果が得られたことから、RI を指標とした評価が可能であると言える。



2020 年の 応用展開

がんのみならず、どのような疾患に対しても特異的に結合するペプチドの選抜が容易になることに加え、続く、細胞へ与える障害度の大・小、PET イメージングによる薬物動態、

マイクロドージング等、創薬に関する一連の作業が短縮されることから、ペプチド創薬分野の加速と共に、日本初の革新的な薬剤を開発することに対する貢献が見込まれる。