

# 研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム

## 産学共同(育成型) 完了報告書(公開用)

### 1. 課題の名称等

研究開発課題名	: 環状ペプチドの効率的合成方法の開発
研究責任者	: 脇本 敏幸(北海道大学)

### 2. 研究開発の目的

本課題は鎖状ペプチドを環状にする新規合成技術を開発する。従来の技術では困難であった、短鎖～中鎖環状ペプチド合成を可能とする要素技術の確立を目指す。基盤となる技術要素として、我々が独自に放線菌から見出した新しいペプチド環化酵素を利用する。本課題では、幅広い種類のペプチド基質に適用可能な環化酵素群の探索をさらに進めるとともに、高効率かつ大量合成に適した生体触媒を開発する。本技術を確立することで、従来合成ができなかった環状ペプチドを低コストかつ大量製造できるようになるため、創薬研究開発における活用が期待される中分子製造基盤技術となる。

### 3. 研究開発の概要

#### 3-1. 研究開発の実施概要

我々は放線菌の産生する新しいペプチド環化酵素 SurE を発見し、そのペプチド基質選択性とタンパク質構造を解明してきた。SurE は高い反応効率と寛容な基質選択性を示し、ペプチドを 2 時間以内に定量的に環状ペプチドに変換する。本研究では SurE のホモログ酵素をさらに探索するとともに、様々な基質を環化可能な改変酵素の開発を行なった。その結果、SurE が受け入れることができないペプチド基質を効率的に環化できる新たなホモログ酵素を見出した。また、ホモログ酵素と SurE の構造比較をもとに、SurE の機能改変に成功した。さらに、ペプチド固相合成から酵素環化を経て、効率的に環状ペプチドを合成する手法を開発した。

#### 3-2. 今後の展開

本研究で開発した技術によって環状ペプチドの効率的な合成が可能になった。一方で本研究課題では大スケールでの酵素環化反応については検証が十分に行われていない。そこで、今後は環化酵素を用いた大スケールでの環状ペプチド製造技術の開発を産学連携で進める。同時に、上記技術の基盤となる環化酵素の探索や詳細な機能解析を引き続き実施し、より有用性の高い環化酵素を開発する。