2023 年度年次報告書

データ駆動・AI 駆動を中心としたデジタルトランスフォーメーションによる生命科学研究の革新

2021 年度採択研究代表者

山東 信介

東京大学 大学院工学系研究科

教授

データ駆動型サイエンスによる中分子細胞膜透過性の創造

主たる共同研究者:

梅澤 公二 (信州大学 大学院総合理工学研究科 助教)

佐藤 一誠 (東京大学 大学院情報理工学系研究科 教授)

研究成果の概要

本研究では、次世代バイオ医薬、阻害剤としての応用が期待されるペプチド系中分子の受動的細胞膜透過に着目し、必要とされる分子物性の解明、予測、及び高い細胞膜透過能をもつ中分子デザインの実現に挑戦する。特に、1. 多様なペプチドの迅速合成と 2. 大規模膜透過評価系の構築に基づき取得する膜透過性データ、及び 3. 分子シミュレーションによるペプチド物性データを元に、機械学習を活用した膜透過性予測の実現を研究の中核と位置付けている。2023 年度の成果は下記の通りである。

1. ペプチド受動的膜透過データの取得

環状ペプチド、チオエーテル環状ペプチド、N 置換ペプチド(ペプチド)の構造を含む約 10^3 種類のペプチドライブラリーを合成し、その膜透過性データを計測した。膜透過性の評価には、人工膜透過性試験 (PAMPA) および細胞単層膜に基づく Caco-2 アッセイを用いた。その結果、合成したペプチドライブラリーの構成要素のうち、約 550 配列のペプチドの膜透過性の計測に成功した。

2. 中分子ペプチド(CsA)膜透過性メカニズムの理解

シクロスポリン A (CsA) は Lipinski's Rule of Five を超えた膜透過性をもつ生体中分子として注目されている。この膜透過メカニズムの理解に向け、CsA 誘導体の合成と膜透過性評価を進めている。今年度は、N メチル化の意義の解明に向け、N メチル化されたアミド結合の数と位置が異なる誘導体を合成し、膜透過性を測定した。また、NMR およびマルチカノニカル MD 計算による構造解析を実施し、誘導体化によってどのようにペプチドの 3 次元構造が変化するかを研究した。これらのペプチドの膜透過性と 3 次元構造のデータから、CsA が膜を透過するメカニズムについての検討を行った。プロジェクト後半で取得を進める大規模膜透過性データのライブラリ設計に向けた知見を得た。

3. 人工ペプチド膜透過性一並列解析技術の構築

大量の膜透過データ取得には、並列解析技術の構築が不可欠である。そのうちの1つとして、環状ペプチドのフラグメント化法を開拓し、LC-MS を用いた並列ペプチド配列解析技術の構築を進めた。実際に、環状ペプチドの LC-MS² における配列決定を加速することに成功した。

分子シミュレーションと機械学習を組み合わせた予測器構築に向けた研究も進めているが、現在進行中のため本報告では割愛する。