

2024 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に着目し、実用化に向けた最大の課題である「受動的細胞膜透過」の実現に挑戦する。具体的には、膜透過に関与する分子物性の解明・予測、加えて、細胞膜透過能をもつ中分子のデザインに挑戦する。特に、多様なペプチドの迅速合成と大規模膜透過評価系の構築、さらに分子シミュレーションによるペプチド物性抽出を基に、機械学習を活用した膜透過性予測を研究の中核と位置付けている。今年度の主な成果は下記の通りである

1. 人工ペプチド膜透過性—並列解析技術の構築 [文献 1]

チオエーテル環状ペプチドを位置選択的に修飾し、質量分析において選択的にフラグメント開環する方法を開拓した。本法により、チオエーテル環状ペプチドの配列解析の精度を高めることに成功した。薬剤モダリティとして重要なチオエーテル環状ペプチドの膜透過性など様々な物性測定が加速できると期待できる。[文献 1]

2. 膜透過性中分子阻害剤のデザインとメカニズムの理解 [文献 2]

膜透過性 N 置換ペプチド(ペプトイド)が標的分子に結合する様式について、X 線結晶構造解析により明らかにした。また、N 置換ペプチド構造のダイナミクスが標的タンパク質への結合に及ぼす影響についても詳細な解析を行った。[文献 2]

3. 大環状ペプチドの膜透過性データ

多数の大環状ペプチドの膜透過性データの取得を継続した。特に、シクロスポリン誘導体ライブラリを合成し、膜透過性データを取得した。これらのデータは、シクロスポリンの膜透過メカニズムの理解に重要な示唆を与えた。

4. 膜透過性予測器の構築

モデル系において「① 並列合成・データ取得→② 高速ダイナミクス特徴量抽出→③ ダイナミクス特徴量に基づく予測器構築」という一連のプロセスを確立・実施した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Ayaka Hayashi, Yuki Goto, Yutaro Saito, Hiroaki Suga, Jumpei Morimoto, and Shinsuke Sando
"Oxidation-guided and collision-induced linearization assists de novo sequencing of thioether macrocyclic peptides"
Chem. Commun. **2024**, 60, 9436–9439.
- 2) Marin Yokomine, Jumpei Morimoto, Yasuhiro Fukuda, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Koji Umezawa, Hideo Ago, Hiroaki Matsuura, Go Ueno, Akinobu Senoo, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto and Shinsuke Sando
"A high-resolution structural characterization and physicochemical study of how a peptoid binds to an oncoprotein MDM2"
Chem. Sci., **2024**, 15, 7051–7060.