

菅 裕明

東京大学大学院理学系研究科
教授

擬天然物の新機能創出分子技術

§ 1. 研究実施体制

(1)「菅」グループ

① 研究代表者:菅 裕明(東京大学 大学院理学系研究科・化学専攻、教授)

② 研究項目

本研究計画全体で、大きく分けて3つの研究目標を立て、各目標のマイルストーンとして下記のような計画を立てた。

i) 人工擬天然物のワンポット合成法と RaPID システムの確立

マイルストーン (1) XX-PatD-FIT システムの完成(XX は特許の関係から非公開)

マイルストーン (2) XX-PatD-FIT システムを応用した Az-RaPID システムの構築

ii) 膜透過人工擬天然物の超迅速探索法の確立

マイルストーン (3) LiPID システムに適した特殊ペプチドライブラリーの構築

マイルストーン (4) 細胞内タンパク質に結合する特殊ペプチド・擬天然物の LiPID セレクション

iii) 細胞内薬剤活性を示す人工擬天然物の発見

マイルストーン (5) タンパク質標的 I を阻害する人工天然物の発見

マイルストーン (6) タンパク質標的 II を阻害する人工天然物の発見

§ 2. 研究実施の概要

① 人工擬天然物のワンポット合成法と RaPID システムの確立

マイルストーン (1) XX-PatD-FIT システムの完成

マイルストーン (2) XX-PatD-FIT システムを応用した Az-RaPID システムの構築

本計画では、アゾリン環からアゾール環への酸化を伴う *in vitro* 合成系、XX-PatD-FIT システムの完成と、その技術を RaPID ディスプレイ系に組み込む Az-RaPID システムの構築を目指した。これらのシステムの構築に成功した。XX は特定の酵素であるが特許の関係で非公開、また Az-RaPID システムの概要についても特許申請する際の支障を避けるため、非公開とする。本研究から派生的に生まれた成果が、Nature Communications 誌 (doi:10.1038/ncomms14207、doi:10.1038/ncomms11657)、および Nature Chemistry 誌 (doi:10.1038/nchem.2446) に発表された。

• T. Ozaki, K. Yamashita, Y. Goto, M. Shimomura, S. Hayashi, S. Asamizu, Y. Sugai, H. Ikeda, H. Suga* and H. Onaka “Dissection of goadsporin biosynthesis by *in vitro* reconstitution leading to designer analogs expressed *in vivo*” **Nature Communications** Feb. 6, 14270 (2017).

• T. Katoh, I. Wohlgemuth, M. Nagano, M. V. Rodnina, H. Suga* “Essential structural elements in tRNA^{P_{ro}} for EF-P-mediated alleviation of translation stalling”, **Nature Communications**, May 24;7, 11657 (2016).

• Y. Iwane; A. Hitomi; H. Murakami; T. Katoh; Y. Goto; H. Suga* “Expanding the amino acid repertoire of ribosomal polypeptide synthesis via the artificial division of codon boxes”, **Nature Chemistry**, 8, 317–325 (2016). doi:10.1038/nchem.2446

② 膜透過人工擬天然物の超迅速探索法の確立

マイルストーン (3) LiPID システムに適した特殊ペプチドライブラリーの構築

マイルストーン (4) 細胞内タンパク質に結合する特殊ペプチド・擬天然物の LiPID セレクション

本計画では、特殊ペプチド・擬天然物ライブラリーから膜透過性を指標に含めた活性種の RaPID セレクションを達成するための技術、LiPID システムを開発し、それを応用した活性特殊ペプチド・擬天然物を単離することを目指した。マイルストーン(3)については、特許の関係から技術概要は非公開であるが、目的の技術は完成した。また、マイルストーン(4)については、タンパク質1種をモデル標的に選択し、それに結合し且つ膜透過性を有する特殊ペプチドの単離に成功した。詳細については、論文投稿・特許申請の関連から非公開とする。

③ 細胞内薬剤活性を示す人工擬天然物の発見

マイルストーン (5) タンパク質標的 I を阻害する人工天然物の発見

マイルストーン (6) タンパク質標的 II を阻害する人工天然物の発見

本計画では、Az-RaPID システム、あるいは LiPID システムを駆使し、人工天然物の発見を目指した。本計画の具体的な概要については論文投稿・特許申請の関連から非公開とする。