

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

2022 年度  
年次報告書

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 准教授)

## 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を実現する分子物性の解明、予測、及び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、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、及び分子シミュレーションによるペプチド物性抽出を元に、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る。今年度の成果は下記の通りである。

1. 脂質二分子膜透過性アッセイ系を用いたペプチド膜透過度の測定 [代表論文 1]  
昨年度までに構築した脂質二分子膜を用いて受動的膜透過度を測定する計測系 **Horizon-LBA (horizontal lipid bilayer permeability assay)**を用い、各種ペプチドの脂質二分子膜-受動的膜透過測定を実施し、定量的なデータの取得を実現した。
2. 中分子ペプチド膜透過性解明に向けたライブラリ構築と膜透過度測定 [代表論文 2]  
クロスポリン A (CsA) は 1000 を超える分子量を持ちながら、受動的膜透過を起こす。このメカニズムの理解に向け、CsA 誘導体ライブラリを合成し、その受動的膜透過度の測定データ算出、および膜透過メカニズムの考察を行なった。
3. 中分子ペプチド膜透過性を向上させるデプシペプチド法の提案 [代表論文 3]  
環状ペプチドの膜透過性向上に向けたアミド-エステル置換法(デプシペプチド法)を提案。様々なライブラリ構築、膜透過データ測定、分子シミュレーションによる構造ダイナミクス解析から、その実証実験を行なった。幾つかのペプチドにおいて、デプシペプチド化によって受動的膜透過度が向上することを示した。
4. 大量のペプチド- 受動的膜透過データ取得系の構築、およびペプチドの構造ダイナミクスデータを取得する分子シミュレーション系構築、膜透過データを用いた予測器構築に向けた研究を展開した。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Takahiro Ono, Kazuhito V. Tabata, Yuki Goto, Yutaro Saito, Hiroaki Suga, Hiroyuki Noji, Jumpei Morimoto, and Shinsuke Sando. "Label-free quantification of passive membrane permeability of cyclic peptides across lipid bilayers: Penetration speed of cyclosporin A across lipid bilayers" *Chemical Sciences* **2023**, *14*, 345–349. DOI: 10.1039/D2SC05785A
- 2) Takahiro Ono, Kazuhito V. Tabata, Hiroyuki Noji, Jumpei Morimoto, and Shinsuke Sando. "Each side chain of cyclosporin A is not essential for high passive permeability across lipid bilayers" *RSC Advances* **2023**, *13*, 8394–8397. DOI: 10.1039/D3RA01358H
- 3) Yuki Hosono, Satoshi Uchida, Moe Shinkai, Chad E. Townsend, Colin N. Kelly, Matthew R. Naylor, Hsiau-Wei Lee, Kayoko Kanamitsu, Mayumi Ishii, Ryosuke Ueki, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Masatake Sugita, Yutaka Akiyama, Scott R. Lokey, Jumpei Morimoto, and Shinsuke Sando. "Amide-to-ester substitution as a stable alternative to N-methylation for increasing membrane permeability in cyclic peptides" *Nature Communications* **2023**, *14*, 1416. DOI: 10.1038/s41467-023-36978-z