

2023 年度年次報告書

原子・分子の自在配列と特性・機能

2021 年度採択研究代表者

梅澤 直樹

名古屋市立大学 大学院薬学研究科
教授

可逆的共有結合を用いたペプチド立体構造制御と機能創出

研究成果の概要

本研究の目的は、可逆的共有結合を介してペプチドにリンカー分子を導入することで、ペプチドの立体構造(=官能基の三次元配置)を制御し、優れた機能をもつ分子を効率的に創出することである。

本年度も引き続き、MDM2 タンパク質と選択的に結合し p53/MDM2 タンパク質間相互作用を阻害するペプチドの開発を中心に研究を進めた。昨年度までに、ペプチドおよびリンカー分子各 1 種を反応させると様々な生成物が得られること、標的タンパク質 MDM2 を添加して反応させることで生成量が 2~3 倍増加する化合物が存在することを明らかにしている。本年度は、これらの成果を発展させ、以下の知見を得た。

- ・MDM2 添加により生成量が増加した分子を大量合成し、p53/MDM2 阻害活性を評価した。反応前のペプチドと比べ、活性が大きく向上していることが明らかとなった。

- ・蛍光偏光アッセイを用いて、ペプチド及びリンカー分子を反応させて得られる反応混合物中に含まれる活性分子をスクリーニング可能か検討した。まず、高活性分子の生成が明らかになっているペプチド及びリンカー分子の組み合わせで検討した。MDM2 を添加せずに反応して得られた生成物では阻害活性が検出できなかったが、MDM2 を添加して反応した生成物では阻害活性が検出できた。MDM2 存在下で反応させることで、MDM2 と強く結合できる分子の生成量が増加したためと考えられる。一方、高活性分子が生成しないペプチド及びリンカー分子の組み合わせから得られる反応混合物は、MDM2 添加の有無に関わらず活性を示さなかった。

- ・ペプチド 10 種以上、リンカー分子 4 種を新たに設計・合成した。

以上の結果は、提案する手法が機能し、高活性分子の取得が可能であることを強く示唆する。今後、ペプチド及びリンカー分子をさらに多様化し、高活性な新規 p53/MDM2 阻害ペプチドの開発をめざす。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Kousuke Takahashi, Taiki Nishiyama, Naoki Umezawa, Yasumichi Inoue, Isamu Akiba, Takehisa Dewa, Atsushi Ikeda, and Toshihisa Mizuno, “Delivery of external proteins into the cytoplasm using protein capsules modified with IgG on the surface, created from the amphiphilic two helix-bundle protein OLE-ZIP”, *Chemical Communications*, 60, 968-971 (2024).
- 2) Yosuke Hisamatsu, Go Toriyama, Katsuhiro Yamamoto, Hiroshi Takase, Tsunehiko Higuchi, and Naoki Umezawa, “Temperature control of the self-assembly process of 4-aminoquinoline amphiphile: Selective construction of perforated vesicles and nanofibers, and structural restoration capability”, *Chemistry A European Journal*, in press.