

原子・分子の自在配列と特性・機能
2021 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

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

本研究は、可逆的共有結合を介してペプチドに化学修飾を導入することで、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を目的としている。2022年度も、2021年度に引き続き、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に集中して研究を進めた。2021年度までに、1) ペプチド中に多様な官能基が存在するにもかかわらず、可逆的共有結合形成反応が選択的に進行すること、2) 検討した反応条件では速やかに平衡に至ること、を明らかにした。これらの成果をもとに、提案する戦略が実現可能か基礎的な検証を進め、以下の成果を得た。

- ・ 本検討に必要な、新規ペプチドおよび新規リンカー分子各 4 種を、設計・合成した。
- ・ 合成したペプチドおよびリンカー分子各 1 種を混合した系で、HPLC と質量分析を用いて生成物を検討した。ペプチドおよびリンカーの構造によって、得られる生成物の組成が異なることが明らかとなった。また、標的タンパク質 MDM2 を添加することで、生成物の組成に変化が生じた。ペプチドおよびリンカーの組み合わせによっては、2-3 倍生成量が増加する化合物が確認できた。
- ・ MDM2 添加により生成量が増加した化合物が、MDM2 と強く結合し、高い p53/MDM2 相互作用阻害活性を示すかを検討するために、蛍光偏光アッセイを用いた検討を進めた。蛍光偏光アッセイ条件で、可逆的共有結合形成反応を検討したが、ペプチドおよびリンカー分子を混合しても、ペプチドのみの阻害活性との違いはわずかであった。今後、蛍光偏光アッセイ条件の精査や単離した化合物を用いた検討などを実施する予定である。

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Substrate specificity of an aminopropyltransferase and the biosynthesis pathway of polyamines in the hyperthermophilic crenarchaeon *pyrobaculum calidifontis*”, Wakao Fukuda, Mamoru Osaki, Yusuke Yasuda, Ryota Hidese, Tsunehiko Higuchi, Naoki Umezawa, Shinsuke Fujiwara, and Eiichi Mizohata, *Catalysts*, 12, 567, 2022.
- 2) “Control of the stepwise self-assembly process of a pH-responsive amphiphilic 4-aminoquinoline-tetraphenylethene conjugate”, Yosuke Hisamatsu, Fangzhou Cheng, Katsuhiro Yamamoto, Hiroshi Takase, Naoki Umezawa, and Tsunehiko Higuchi, *Nanoscale*, 2023,15, 3177-3187.