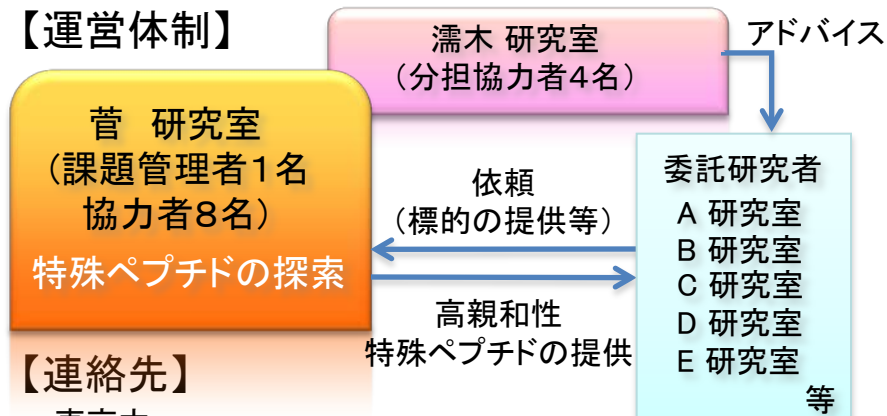


【課題概要】

膜蛋白質等、ダイナミクスの高い蛋白質の結晶構造解析においては、その結晶化や解像度の向上が困難な場合に直面することがしばしばある。本研究計画は、当研究室で開発した新技術RaPIDシステムを用いることで、望みの蛋白質に極めて高い親和性をもつ環状化修飾ペプチド(以下特殊ペプチド)リガンドを迅速に獲得し、蛋白質-特殊ペプチドの共結晶化を達成することで、一連の研究プロセスを飛躍的に加速させることを提案する。本研究では、一人でも多くの国内構造生物学者がこの技術の恩恵を受け、日本発の構造生命科学と創薬研究の新潮流を拓くために、共同研究を活発に進める。また、本研究計画で得られる特殊ペプチドは、そのユニークな環状化構造や主骨格修飾により極めて強固な構造により、ペプチダーゼ耐性や膜透過性等の機能が付与されたペプチド分子でもある。すなわち、特殊ペプチドは蛋白質の結晶構造解析補助のリガンドとしての機能だけでなく、標的蛋白質が薬剤標的であれば薬剤創出にも直結する。この技術の特徴を最大限に生かし、細胞外あるいは細胞内蛋白質相互作用を標的としたアンタゴニストやアゴニスト等の薬剤候補をアカデミア界のみならず、産業界にも提供する。

【運営体制】



【連絡先】

東京大
菅 裕明、03-5841-8372、hsuga@chem.s.u-tokyo.ac.jp

【支援に供する技術】

- ・ フレキシザイム技術
特殊アミノ酸を望みのtRNAにアシル化を可能にする。
- ・ カスタム無細胞翻訳系(FITシステム)
翻訳系内の任意の翻訳因子を系内から取り除き、フレキシザイムで調製されたアシルtRNAと組み合わせることで、任意のコドンに特殊アミノ酸を割り当て、翻訳による特殊ペプチドの合成を行う。特に、1兆種類の特殊ペプチドライブラリーの合成に不可欠。
- ・ RaPIDシステム
FITシステムとmRNAディスプレイを組み合わせた技術で、任意の標的に高親和性をもつ特殊ペプチドを、1兆種類の特殊ペプチドライブラリーから探索を可能にする。一般的に、本件で得られる特殊ペプチドは、数nMからサブnMの解離定数をもつ分子量1500~2000Da程度の分子で、標的への特異性が高く、且つ生体での安定性も担保されている。
- ・ 特殊ペプチドの化学合成
RaPIDシステムで得られた特殊ペプチド配列を化学合成し、十分量(数mgから数百mg)を提供する。
- ・ 標的蛋白質と特殊ペプチドとの共結晶化
高親和性特殊ペプチドを標的蛋白質と共結晶化させることで、結晶化や解像度の向上が期待できる。既に実績とノウハウをもつ濡木研からのアドバイスを受け、共結晶化を進める。

【高度化研究】

本事業に提供する上記技術については、高度化研究は現時点では必要ない。しかし、委託によって得られた特殊ペプチドそのものは薬剤開発に直結することは希であるため、薬剤としてのポテンシャルを上げる高度化は必須である。したがって、高度化研究においては、特殊ペプチドのさらなる修飾による薬理動態等の向上等を視野に入れた検討を行う。