

色素上皮由来因子およびヘパラン硫酸に特異的に結合する 3 重らせんペプチドの開発

研究代表者 増田 亮
(理工学術院総合研究所 次席研究員)

1. 研究課題

ペプチドは低分子化合物と抗体の中間の分子量を有している。したがって、低分子医薬品のように安定して大量に供給できる利点と、抗体医薬のような強い薬効と少ない副作用の利点を併せ持つことができる。しかし、ペプチドは一般的に生体内で酵素による分解を受けやすい。我々は、コラーゲン様の 3 重らせん構造を形成するペプチドが生体内で酵素による分解を受けにくいことを発見している。したがって、生物活性を有する 3 重らせんペプチドは医薬品リードとなりえる。

申請者はこれまでに、酵母内に 3 重らせんペプチドのランダムなライブラリを構築することに成功した。さらに、そのライブラリからタンパク質に結合する 3 重らせんペプチドをスクリーニングする手法を確立している。

2. 主な研究成果

これまでの研究により、色素上皮由来因子 (PEDF) に結合する新規のペプチドをスクリーニングで複数得ている。PEDF はコラーゲンと相互作用することで血管新生阻害作用を示すが、コラーゲン上の PEDF 結合アミノ酸配列は、ヘパラン硫酸にも結合する。スクリーニングで得られたペプチドのヘパラン硫酸に対する結合親和性を評価しその情報をもとに構想活性相関研究を展開したところ、PEDF のみあるいはヘパラン硫酸のみに対して高い親和性を示すペプチドを開発できた。

また、スクリーニングによって得られた血小板凝集因子である von Willebrand 因子 (VWF) に結合する新規アミノ酸配列を有するペプチドを化学合成し、VWF に対する親和性を評価したところ、天然の結合配列よりも高い親和性を示した。

さらに、細胞の接着や伸展に関わる細胞膜受容体のインテグリン $\alpha 1 \beta 1$ と $\alpha 2 \beta 1$ に結合する 3 重らせんペプチドのスクリーニングを行ったところ、それぞれに対して結合する新規の 3 重らせんペプチドの候補を複数得ることができた。

3. 共同研究者

小出隆規 (先進理工学部・教授)

4. 研究業績

4.1 特許

小出隆規, 市瀬慎一郎, 増田亮, 中村颯志, 能勢博
「NOVEL PEPTIDES」 PCT/JP2022/48245, 2022 年

4.2 学会および社会的活動

増田亮、Khine Phyu Phyu Thant、小出隆規「酵母内に構築した 3 重らせん型ランダムペプチドライブラリからの新規生物活性ペプチドの取得」第 54 回 日本結合組織学会学術大会

5. 研究活動の課題と展望

PEDF やヘパラン硫酸、VWF に結合するペプチドについては生物活性を評価する系を構築する。

上記の研究成果をまとめ、原著論文にて発表を行う。

また、インテグリンに結合するペプチドについては、各インテグリンへの親和性や特異性を化学合成ペプチドにて in vitro で評価する。