

第46回 病態生化学セミナー

日時：平成23年3月3日（木曜日）午後6時00分～

場所：医学部 図書館3階 視聴覚室

演題：特殊ペプチド創薬

Discovery of Non-standard Peptide Drugs

演者：東京大学 大学院理学研究科 化学専攻 教授

菅 裕明 先生

近年の生命科学研究の急速な発展は、人類の健康維持・管理に関する革新的な技術を生み出し、病気の診断や治療を飛躍的に向上させてきた。その中でも医薬品は、病人ばかりでなく健康人に至るまで、その健康を維持し、また疾患をコントロールし治療するには欠くことのできないものである。その医薬品開発の主流は、有機小分子薬剤である。有機小分子薬剤は、比較的製造コストが安価かつ経口投与が可能であり、また免疫毒性がない。その一方で、しばしば有機小分子薬剤では、その副作用障害が問題となる。こういった副作用は、有機小分子薬剤の標的疾患原因タンパク質への特異性の低さから、標的としていないタンパク質にも作用してしまうことに起因する。化学的視点からみると、これらの有機小分子薬剤の標的タンパク質に対する結合能は主に疎水性相互作用に依存しているため、他のタンパク質へ非特異的に結合が起きてしまうリスクが避けられない。このような問題を解決する手段として、近年、バイオベンチャー企業等を中心に、標的タンパク質へ高い特異性をもつ抗体やタンパク質そのものの製剤化を目指した研究開発が精力的に行われ、この10年あまりで様々なタンパク製剤が開発された。副作用が少なく薬理効果の高いタンパク製剤は、有機小分子薬剤に代わる薬剤として非常に期待が高い反面、標的タンパク質が細胞表面分子や分泌分子に限られているため、応用範囲が限定される問題を抱える。さらに、免疫毒性や生産コストが極めて高いことも、薬剤として汎用性を低減させる要因なのだ。

そういった中、タンパク製剤に代わる次世代薬剤として、有機小分子薬剤なみの低い分子量をもつ特殊ペプチド医薬の期待が近年高まってきた。実は、特殊ペプチド自体決して新しい薬剤ではない。例えばサイクロスポリンA（免疫抑制剤）は、天然から単離され製剤化されたペプチドとして長い歴史をもつ。これらのペプチド医薬は、その骨格に通常のアミノ酸以外のアミノ酸（特殊アミノ酸）を含む特徴をもち、リボソームに依存したペプチド合成系とは異なる「非リボソーム合成系」を有する細菌・カビ等から産生される天然物として扱われる。その故、特殊ペプチドは人工的にライブラリー化することが極めて難しく、これまでに開発されたペプチド薬剤は極めて少ない。もし天然物のような特殊アミノ酸を含む多様な特殊ペプチドを人工的にライブラリー化する技術が確立できれば、様々な標的タンパク質に対し強い親和性をもち、且つ生体安定性の高い特殊ペプチド薬剤の発見に繋げることができる可能性が拓ける。しかし、これまでそのような応用が可能な簡便な技術がなく、特殊ペプチドを主軸とした薬剤探索と開発は、抗体を用いた薬剤開発と比較して著しく遅れてしまっている。

演者らは、この問題を一挙に解決できるブレイクスルー技術、RaPID(Random peptide

integrated discovery) ディスプレイの開発に成功した。RaPID ディスプレイは、演者らが独自に開発した人工 RNA 酵素「フレキシザイム」と大腸菌再構築無細胞リボソーム翻訳系を組み合わせた FIT (Flexible In-vitro Translation) システムに、無細胞ディスプレイ (mRNA display) を組み合わせて構築された。すなわち、特殊アミノ酸を取り込んだ特殊ペプチドを mRNA (もしくはその鋳型となる DNA) を鋳型として、自在かつ簡便に合成し、それを迅速且つ安価にスクリーニング技術である。この技術を駆使すれば、特殊ペプチドのライブラリー化もこれまでになく容易に達成でき、様々な疾患原因タンパク質に対する特殊ペプチドの薬剤探索が可能となる。本講演では、この技術開発に至った経緯、技術の特徴、さらにその将来ビジョンを含めた最近の進展を紹介する。

【菅 裕明】

連絡先：
浦野 健
島根大学 医学部 病態生化学
TEL 0853-20-2126
E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp