

進化分子工学による p53 ペプチドの HDM2 結合能亢進に向けた戦略

SATテクノロジー・ショーケース2019

■ はじめに

近年様々な抗がん剤が開発されている。中でも分子標的薬は、がん細胞で特異的に亢進しているタンパク質を標的としているため、化学療法と比較して特異性が高く副作用が小さい。さらに、分子標的薬の素材としてペプチド医薬が注目されている。ペプチド医薬は低分子化合物に比べて特異性を高めやすく、抗体医薬に比べて小さく安価であるという特徴がある。今回は分子標的薬につながるような新規ペプチドの合成を目指した。

■ 背景

1. ペプチド医薬の問題点

短いペプチドはペプチド単独では、立体構造が定まらず標的分子への親和性が十分でない場合がある。そのため、構造を安定化させることでペプチドの親和性を高めることが期待できる。

2. 進化分子工学を利用したペプチド分子の最適化

ペプチドの構造化には当研究室で開発された、セグメント伸長によるタンパク質創製法を用いた¹⁾。これは、機能セグメント(ペプチド断片)に屈曲セグメント(β ヘアピン構造をとる極小タンパク質のシニョリン²⁾)と適合セグメント(ランダム配列)を付加したライブラリを作製した後、ファージディスプレイ法により親和性セレクションを行うことで、親和性の高まったペプチドが得られるという方法である。

■ 本研究の取り組み

1. 研究目的

本研究ではp53ペプチドの構造化を目指している。がん抑制遺伝子として知られているタンパク質にp53がある。がん細胞の半数でp53の機能低下や喪失が起こっており、p53の機能回復によりがんの増殖を抑えることができる。また、がん遺伝子であるHDM2はp53と結合してp53の分解を促進する。p53-HDM2相互作用を抑制することでp53の分解が阻害され、がん細胞の増殖を抑制できる。実際に、HDM2に結合してp53-HDM2相互作用を拮抗阻害する低分子化合物やペプチド医薬が複数開発されている。これまでの研究から、p53はN末端でHDM2と相互作用すること、p53のN末端が構造をとることで結合能が強まることが分かっている。したがって、p53N末端ペプチドを構造化することでHDM2結合能が高く、p53-HDM2相互作用を強く阻害するペプチドが作製できると期待される。

2. 実験のながれ

- ① p53N末端ペプチド(12残基)のC末端側にシニョリンとランダム配列を付加したライブラリを作製する
- ② ファージディスプレイ法でバイオパニングによるアフィニティセレクションを行い、HDM2結合能の高いペプチドを選び出す
- ③ 選ばれたペプチドの配列を調べ、ペプチドの特徴を調べる
- ④ 選ばれたペプチドのN末端側にシニョリンとランダム配列を付加したライブラリを作製する
- ⑤ 再度ファージディスプレイ法を行い、よりHDM2結合能の高いペプチドを選び出す
- ⑥ 得られたペプチドの配列を調べ、物性解析と機能解析を行い、相互作用の様式と細胞内での働きを明らかにする

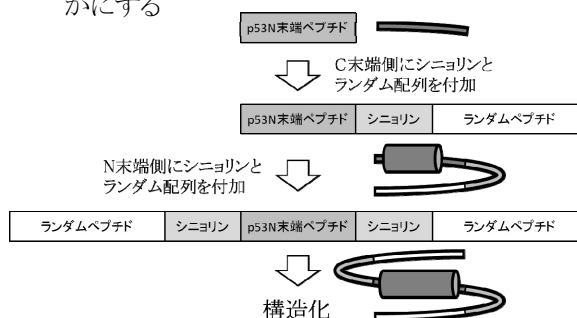


図1 研究のながれ

二段階に分けてセグメント伸長することでより強固に構造化することを目指す

3. 今後の展望

HDM2結合能が高く、p53-HDM2相互作用阻害能の高いペプチドが得られれば、抗がん作用のある分子標的薬の候補となる。細胞内での動態などを調べることで新たな薬となることが期待される。

■ 関連情報等(先行研究の論文)

1. Watanabe, H., Honda, S. "Adaptive Assembly: Maximizing the Potential of a Given Functional Peptide with a Tailor-Made Protein Scaffold." *Chemistry and Biology*, 22(9): 1165-1173 (2015).
2. Honda S, Yamazaki K, Sawada, Y, Morii H: 10-residue folded peptide designed by segment statistics. *Structure*, 63: 22-28 (2004).

代表発表者 安澤 葉介(やすざわ ようすけ)
所 属 東京大学大学院新領域創成科学研究科
産業技術総合研究所生命工学領域
バイオメディカル研究部門
問合せ先 〒305-8566 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第6
TEL: 029-861-6184
yosuke.yasuzawa@aist.go.jp

■キーワード: (1)進化分子工学
(2)タンパク質
(3)バイオ医薬品