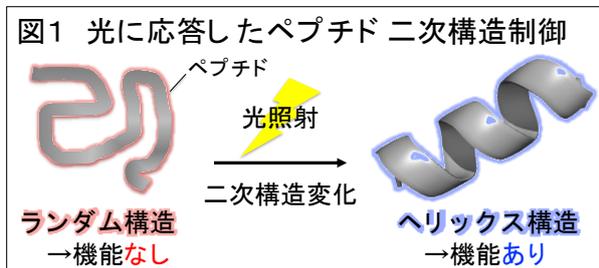


事項	所属	職名	氏名
研究代表者	京都府立医科大学大学院 医学研究科	教授	大庭 誠
研究組織の体制	京都府立大学大学院 生命環境科学研究科	助教	今吉 亜由美
研究の名称	光に応答して構造・機能が制御されるペプチドの開発		
研究のキーワード	ペプチド 二次構造 光応答性		
研究の概要	<p>新しいペプチド医薬品・ペプチドプローブ/ツールの開発は、人々の健康面から近年強く望まれている。特定の外部刺激や環境変化に応答してペプチドの立体構造を変化させることができれば、ペプチド機能のON/OFF制御へとつながり、そのような構造制御は創薬ツールとしての新たな方法論となる。</p> <p>本研究では、外部刺激として光照射に応答して二次構造を変化させるペプチドを開発した。アミノ基に光分解性保護基を導入したアミノ酸を合成し、そのアミノ酸を含有するペプチドを合成した。合成したペプチドに光を照射したところ、保護基が脱離し、二次構造が変化していることが確認できた。光照射に応答してペプチド二次構造を変化させる基盤技術の開発に成功した。</p>		
研究の背景	<p>近年、外部刺激に応答した薬物送達システム (DDS) に関する研究が注目を集めている。光・超音波・温度等を外部から照射もしくは変化させ、狙った場所で薬物を放出したり、機能を惹起したりするシステムである。一方、ペプチドやタンパク質等の生体分子は、生体内の特定の環境変化 (pH、イオン濃度等) や他の生体分子との相互作用により立体構造を変化させ、それに付随して機能を制御している。したがって、ペプチドやタンパク質の立体構造を人工的に変化させる方法論を確立することができれば、ペプチド・タンパク質の機能の人工制御へとつながる。</p> <p>本研究では、新しい創薬モダリティとして期待されているペプチドについて、二次構造を人工的に制御する技術の開発を目指す (図1)。具体的には、光照射に応答して、機能を持たないランダム構造から機能を発揮するヘリックス構造への二次構造の人工変化に取り組む。</p> <p>光分解性保護基として知られているα-ニトロベンジル (αNBn) 基がアミドに導入されたペプチドは分子内水素結合の形成が阻害され、ヘリックス構造をとりにくくなる。一方、光照射によりαNBn基が脱離するとアミド水素原子を介した分子内</p>		



	<p>水素結合が可能となり、二次構造の制御が期待される。本研究では、ペプチドのヘリックス構造を安定化することが知られている・-アミノイソブタン酸(Aib)を用いて、光照射によって二次構造が変化する光応答性ペプチドを開発する。</p>
<p>研究の進捗状況と成果</p>	<p>アラニン(Ala)、ロイシン(Leu)、Aibはヘリックス性の高いアミノ酸であり、これらのアミノ酸のアミノ基にαNb基を導入したαNb-Ala、αNb-Leu、αNb-Aibを合成した(アミノ酸の設計・合成:大庭・今吉担当)。αNb基を導入したアミノ酸ではアミンの求核性により、一般的な縮合剤によるカップリング反応が進行しなかった。一方、Fmoc-Alaの酸塩化物はピリジン存在下で良好に反応し、αNb-Alaとの反応により94%の収率でジペプチドFmoc-Ala-(αNb)Ala-OtBuの合成に成功した。その後、N末・C末の保護基の脱保護とカップリングを繰り返すことで、AlaとAibから構成され、2箇所のアミドがαNb基で保護された12 merのペプチドの合成に成功した。光を照射することでペプチド中でもαNb基が脱保護されることが確認できた(ペプチド合成:大庭担当)。</p> <p>ペプチドの二次構造解析はFT-IRならびにCDスペクトル測定により行った(FT-IR測定:大庭担当、CD測定:今吉担当)。光照射前後でFT-IR、CDともに異なるスペクトルが得られ、ペプチド二次構造は変化していた。一方、当初予想していたような、ランダム構造からヘリックス構造への変化ではなかった。これについては、αNb基自身の吸収がスペクトルに反映されていることが示唆された。本研究により、αNb基を導入したペプチドが、光照射前後で二次構造を変化させることに成功した。</p>
<p>地域への研究成果の還元状況</p>	<p>京都発のペプチド二次構造制御技術の提供を目指し研究を行った。開始したばかりの研究であるが、ペプチド医薬品・ペプチドプローブ/ツールとしての応用の足掛かりとなる研究成果が得られたため、本研究成果を契機とし地域の人々の健康に還元できることを目標として研究を遂行している。</p>
<p>研究成果が両大学連携にもたらす意義</p>	<p>本研究は、新規非天然型アミノ酸の設計・合成、機能性ペプチドの設計・合成、ペプチドの二次構造解析、培養細胞を用いた機能評価と、広範な研究領域の知識と技術が必要とされる。合成から構造解析、機能評価まで、首尾一貫して研究を行うことでその目的は達成される。</p> <p>京都府立医科大学の大庭は、ペプチドに関する研究に従事してきた。化学的アプローチによりペプチドを設計・合成し、ペプチドの二次構造解析や機能性ペプチド(特に細胞膜透過性ペプチド)において多数の業績を有している。京都府立大学の今吉は、精密有機合成化学の専門家である。これまでに、様々な化合物を緻密に設計・合成してきており、本研究では、新規非天然型アミノ酸の設計・合成でその専門性を発揮する。また、超分子化学や分子認識に関する研究にも従事しており、ペプチドの二次構造解析についても貢献できる。本研究は、両者の専門性を有機的に融合させることにより成立する唯一無二の研究である。</p> <p>京都府立医科大学、京都府立大学の両大学の共同研究で達成された研究成果は京都発の基盤技術となる。ものづくりから機能評価までをシームレスに行うことで、成功の可能性は高まる。以上のように、両大学で共同研究を行う意義は非常に大きい。</p>

研究発表	<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="405 226 1394 344">1. 仲 朔来、久壽米木直弥、上田篤志、田中正一、武元宏泰、大庭 誠、光に応答して二次構造が変化するペプチドの合成、第73回日本薬学会関西支部総会・大会（神戸、2023年10月14日）<li data-bbox="405 360 1394 479">2. 仲 朔来、梅野智大、武元宏泰、大庭 誠、光分解性保護基導入アミノ酸を利用した二次構造制御可能なペプチドの開発、第13回4大学連携研究フォーラム（京都、2023年11月21日）<li data-bbox="405 495 1394 613">3. 仲 朔来、梅野智大、武元宏泰、上田篤志、田中正一、大庭 誠、光分解性保護基導入アミノ酸を含有するペプチドの合成と二次構造解析、日本薬学会第144年会（横浜、2024年3月28～31日）
------	--