

ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. せいたい機能関連化学
中項目	1-3. タンパク質化学・タンパク質工学
小項目	1-3-6. 機能性ペプチド

概要（200字以内）

機能性ペプチドは分子認識など様々な機能をもつペプチドのことであり、天然には生理活性ペプチドや凝集性ペプチドなどが存在している。それら詳細な機構に関する研究は常に行われており、一方では解明された機構に基づいて様々な分子種が人工的に設計され、臨床・材料・エネルギー科学分野などに応用されている。近い将来、ペプチドを用いて様々な薬剤や触媒、そして高機能なナノ構造体が次々と創出されることが期待される。

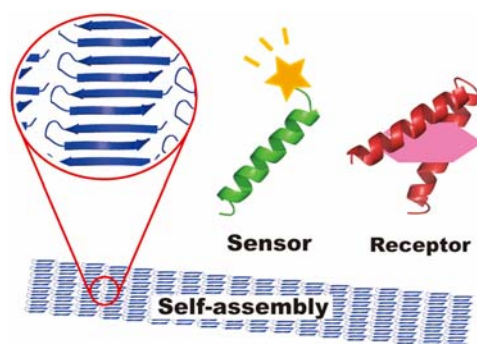


Table of contents

現状と最前線

現在まで、生体分子が示す選択性の高い認識能や自己組織性は多くの研究者の興味を引きつけて来た。なかでも、特徴的な生体分子のひとつである酵素を形作るペプチドは今でも非常に有意義な研究対象とされている。天然の生理活性ペプチドは依然として報告が多く、抗菌活性を持つグラチシンの構造決定やアルジミシンの合成研究を初めとし、抗がん作用を持つ yunnannins の合成、脂肪蓄積抑制作用のある (-)-ternatin の構造決定、さらには RGD ペプチドのアポトーシス誘導活性の光化学特性評価、など多岐に渡る。また、その機能評価だけでなく、生体膜に対するファージディスプレイ法による 12 アミノ酸新規ペプチド系抗生物質のスクリーニングや、塩基性部位と疎水性部位の繰り返しモチーフを機軸とした新規ペプチド系抗生物質の合成など新たな生理活性ペプチドの創生に関する報告も多い。

こういった生理活性はペプチドの持つ認識能が大きく関わっており、糖脂質などの特定の基質と結合する事で生理作用を引き起こす。さらに、この認識能は多種多様な物質に対して発揮されることが分かっている。ファージディスプレイ法によってダイオキシンのような小分子に結合するペプチドだけでなく、ナノカーボン構造体や合成ポリマーなどの巨大分子を認識するペプチドが得られ、複合材料のリンカーとして用いることにも成功している。また、この認識能は自己分子に対しても発揮されることが多く、その結果として自己組織性を発現するペプチドが報告されている。有名なものとしてアルツハイマー症などの神経変性疾

患を引き起こす原因とされるタウタンパク質やアミロイドβがある。すでに、これらタンパク質・ペプチドが凝集したオリゴマーや繊維質の毒性が示唆されているが、その詳細な形成機構は分かっていない。そのため、凝集に必要な繰り返し配列に着目し、凝集過程への配列依存的な関与やリン酸化及びニトロ化といった翻訳後修飾の関与に関する研究が行われている。また、こういった凝集機構に関する研究をもとに、凝集を阻害する分子の合成も行われており、効果的な薬剤の開発につながると考えられる。

一方で、このような凝集性や自己組織能を利用すれば、機能性分子を巧妙に配置するためのナノ構造体を作成することができる。前述のアミロイドのモデルペプチドではナノファイバーを形成させることができる。また、エラスチンモデルペプチドでは温度によって水和状態が変わることからナノ粒子やナノロッドと形状の異なる構造体が形成できるため、温度感受性のナノ材料として期待されている。さらに、光合成中心の光収集系を形成するアンテナ系のモデルペプチドを用いることで、基板上にポルフィリン誘導体を導入した構造体を形成させ、ペプチド構造体に光機能を付与することに成功している。

別の機能性分子を結合させることでペプチドに新たな機能を付与する研究は他にも数多く行われている。天然の生理活性ペプチドに見られるように通常のタンパク質やペプチドでは見られない異常アミノ酸を導入する研究や、ビピリジン骨格を持つ非天然アミノ酸の導入により、希少金属を配位させる研究、Pd 結合型アミノ酸を導入する研究さらにはフェロセン誘導体を直接結合する研究などがある。これらの研究は機能性分子が導入されたペプチドに機能を与えるだけでなく、他の分子と組み合わせることでその機能がより上昇する。例えばRNA との複合体を形成する HIV 由来の REV ペプチド-RNA 複合体を用いた研究がある。REV ペプチドに蛍光性の分子を結合させれば、invitro セレクションで得られた様々な RNA と組み合わせることで ATP やリン酸化ペプチドを認識する高選択的なセンサーを得ることができる。また、前述の凝集性ペプチドなどと組み合わせれば自己組織化構造体への機能導入も可能となるため、ペプチドに新たな機能を付与することは将来的に必要なと考えられる。

将来予測と方向性

・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

基質親和性予測とライブラリー法に頼らない基質選択的ペプチド設計方法論の構築
抗腫瘍性、高脂肪蓄積阻害ペプチドに代表される生理活性ペプチドの構造機能相関の解明

・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

熱、光、電場などの外部環境変化によるペプチド分子のコンフォメーション制御法の確立
ペプチドの自己組織化能による反応場や集光機能を持ったナノ構造体形成の制御

キーワード

生理活性ペプチド・自己組織化・バイオセンサー・レセプター・コンフォメーション制御

(執筆: 森井 孝)