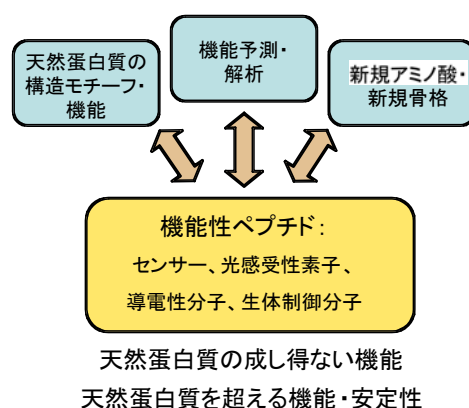


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-13. 生体機能分子
小項目	1-13-3. 機能性ペプチド

概要（200字以内）

天然蛋白質の構造モチーフの利用、側鎖や主鎖への機能発現のための官能基の導入、固相法による合成の容易さ、天然蛋白質と比べての安定性などから、新しいタイプのセンサー、光感受性素子、導電性分子、生体機能制御分子として、様々な機能性ペプチドの開発が進められている。機能発現には、これに必要な官能基を空間的に意図したとおりに配置することが必要であり、このための方法論の確立が求められている。



現状と最前線

ペプチドが機能を発揮するには、機能発現に必要な官能基が空間的に望ましい位置に配置されることが必要であり、このためには、ペプチド自体が設計した通りの立体構造をとる方法論の確立が必要である。

天然蛋白質の構造モチーフを合成ペプチドにより具現化するアプローチにおいて、最も進んでいるのがヘリックス構造の構築である。天然蛋白質のヘリックス中に高頻度で出現するロイシン、アラニン、リジン、グルタミン酸などを使用して、円二色性スペクトルでヘリックス性を示すペプチドは比較的容易に設計出来るようになったが、NMRや結晶解析などで詳細な構造を帰属できるほど精密なレベルでのペプチド設計は依然困難である。これは恐らく、ヘリックスの主鎖の構造は設計できているが、側鎖間の相互作用まで設計制御できないために、側鎖の自由度が比較的大きく、ひとつの構造に収束できていないことが理由の一つではないかと考えられる。

ターン構造は、生体における受容体の認識などに特に重要であり、ペプチド性医薬品の環状化による生理活性の向上は常法ともいえるアプローチである。ペプチド鎖の両端をジスルフィドなどの共有結合や鎖間のキレート形成により架橋し、ターン構造を安定化する試みが行われている。

β シート型ペプチドは、条件によっては容易に多分子が会合し、水に不溶となり、凝集した

り、繊維化するために、その構造と構築原理の解明が遅れていた。近年、アルツハイマー病・プリオン病などの関係で多くの研究者の注目を集めてはいるものの、凝集体の構造や凝集化の制御に関しては依然として不明の点が多い。

一方では、非天然アミノ酸を用いて、天然にない、新たな主鎖構造の構築や、側鎖の空間配置をねらってβアミノ酸、γアミノ酸などを用いた人工ペプチドが設計されている。これらの中から、αアミノ酸からなるペプチドとは異なるヘリックス構造などが形成できることが報告されている。しかし、NMR、結晶等で詳細な構造を決められるに至っていない例が多いことが課題である。

天然アミノ酸からなるペプチドは一般に単独では安定な構造を取りにくく、構造設計においては他分子との相互作用によってその構造安定化が図られる場合が多い。天然蛋白質の構造形成には水素結合、静電的相互作用、ファンデルワールス力などのほかに疎水性相互作用が大きな役割を果たしている。水素結合、静電的相互作用は、水や電解質との競合により容易に置換されるので、水中においてはペプチドの安定化に余り寄与しないと考えられる。この点から、ペプチドの立体構造設計において、疎水性相互作用は大きな意味を持つ。例えば、単量体のペプチドが水中で安定なヘリックス構造をとるのは一般に困難なことが多いが、両親媒性の構造を持つように設計すると、疎水面が水に接しないように互いに会合したり、また、膜存在下では、疎水面が膜と相互作用することにより、ヘリックス構造が安定化される。

人工設計したペプチドの構造が一つに収束しない原因の一つは、前述のように、主鎖ならびに側鎖の取りうる構造の自由度の大きさである。この考えから、分子内や分子間に構造を安定化するような適当な架橋構造を導入するアプローチや、最初から主鎖や側鎖の取り得るコンフォメーションを規制する人工アミノ酸をビルディングブロックとして用いたペプチドの設計もなされている。但し、このようなアミノ酸は一般に疎水性が高く、得られたペプチドの水溶性に問題がある場合が多い。また、剛直な構造が必ずしも機能発現に適するとは限らない。

機能面では、新しいタイプのセンサー、光感受性素子、導電性分子、生体機能制御分子、自己集積型材料として、様々な機能性ペプチドの開発が進められている。また、生体における蛋白質などの機能を探るツールとしても用いられている。

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
 - 1) ペプチドの立体構造決定法の進歩とこれに基づく機能設計評価
 - 2) 産業的に成り立つレベルのペプチド性機能性素子・材料の創出
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 1) 側鎖を含めたペプチドの精密な構造予想・設計法の樹立
 - 2) これに基づく更なる機能の高度化

キーワード

機能性ペプチド、人工設計、蛋白質構造モチーフ、疎水性相互作用、非天然アミノ酸

(執筆者：二木 史朗)