

標的タンパク質の活性を阻害するペプチドの受託設計

お問い合わせ先：〒467-0803 名古屋市瑞穂区中山町 2-18 (株)蛋白科学研究所
電話 052-841-8921 FAX 052-853-5112
<http://www.prsc.jp/> proteinlabo@ybb.ne.jp

設計責任者：代表取締役所長 岡田秀親 (名古屋市立大学名誉教授：医学博士)

抑制したいとお考えの蛋白質の機能を制御するペプチド候補を設計します。

- (1) 蛋白質の標的部位としては以下のような部位が良いと考えられます。
 - a. リガンド、レセプター、基質等との結合部位を構成している。
 - b. アミノ酸置換実験等で活性の維持に重要な部位であることが示されている。
 - c. 糖鎖修飾などを受けている部位を含まない。
- (2) 標的部位のペプチドは15 ~ 20アミノ酸の長さが適当と考えられます。
- (3) 相補性ペプチド候補の設計には MIMETIC (*Microbiol. Immunol.* 46: 211, 2002) を用います。
- (4) 蛋白質内の一つの標的ペプチドに対して、相補性ペプチド候補のアミノ酸配列を10種類提供します。

【注】 設計合成した相補性ペプチドの例

- 1) HIV-1 逆転写酵素阻害ペプチド (特願 2002-43294)
- 2) トロンボモジェリン機能阻害ペプチド (特願 2003-102267)
- 3) アナフィラトキシン C5a を不活性化するペプチド (特願 2003-44850)
- 4) プロカルボキシペプチダーゼ R 活性化を阻害ペプチド (特許申請準備中)

蛋白質は長く連なったポリペプチド鎖から成るが、分子内では、アミノ酸配列自身が情報化され、分子内にセンスペプチド・アンチセンスペプチドの関係によって、相互に対応する配列情報を持つ部分が散在することを発見しました (*Nature Med.* 1: 894, 1995)。従って、蛋白質の構造や活性に関わる部分に対応する相補性ペプチドを設計合成して作用させれば、機能を抑制できると考え、対応する相補性ペプチドを設計合成するコンピュータプログラム MIMETIC を作成しました (*Microbiol. Immunol.* 46: 211, 2002)。設計合成したペプチドの約30%が標的タンパク質の機能を抑制すると期待できます。

大型コンピューター等を用い、蛋白質の高次構造をシミュレーションして活性部位に特異的

に反応できる薬剤を開発する分子標的創薬が盛んに行われ、ある程度の成果も挙がっているが、コストパフォーマンスは高いとは言えないのが現状です。

我々は、蛋白質の高次構造の形成と維持に、蛋白質分子内の Antisense Homology Box (AHB) と命名した部分のアミノ酸配列が相互にアンチセンスアミノ酸となっている部位間で相互反応をおこし、高次構造の形成と維持に重要な働きをしていることを提唱しました (Nature Med. 1: 894, 1995)。この AHB の概念を基盤において蛋白質の活性を阻害するペプチドを効率よく設計するコンピュータプログラムである MIMETIC を作製しました (Microbiol. Immunol. 46: 211, 2002 ; 特願 2002-93294)。

その MIMETIC で作成した相補性ペプチドの約 30% が特異的な阻害活性を持っていました。アシル化やメチル化などの化学修飾などを行って安定性を高めるなどにより、実用化に耐えるペプチドを作成できると考えられます。

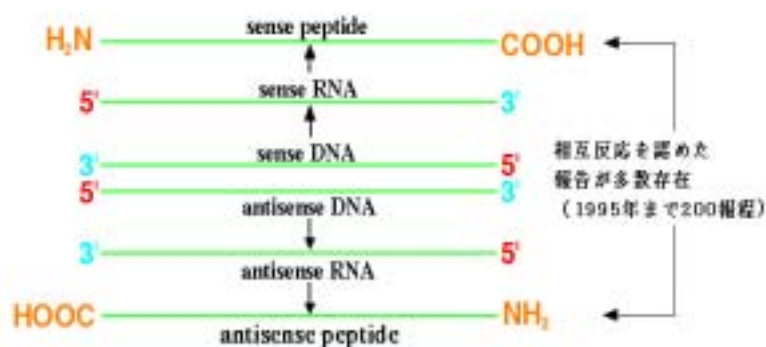
アンチセンスアミノ酸 (Antisense Amino Acids) とは :

アミノ酸をコードする 3 塩基からなるコドンのアンチコドンの塩基配列でコードされるアミノ酸。左右、どちらから読まれた場合のアミノ酸を全て含めています。

アンチセンスペプチド (Antisense Peptide) とは :

標的ペプチド (センスペプチド) に対して各部位のアミノ酸がアンチセンスアミノ酸で構成されているペプチドを Antisense peptide と呼ぶ。我々は通常、80% 以上のアミノ酸がアンチセンスアミノ酸で構成されているペプチドを含めています。

What is antisense peptide?



相補性ペプチド (Complementary Peptide) とは :

標的のペプチドに対して、疎水性パターンが逆の値になって相補性になっていること、対応する位置のアミノ酸側鎖の容積(bulkiness)が対応性でアミノ酸同士の α 炭素が 5 オングストローム以内に接近できること、ペプチド骨格のバックボーン並列性 (Backbone alignment) の一致性などを指標に設計したペプチドです。その自動設計をするコンピュータプログラムが MIMETIC (*Microbiol Immunol.* 46:211, 2002 ; 特願 2002-93294) です。設計した相補性ペプチドの内、約 30% が標的蛋白質に対して阻害活性を示しています。

MIMETIC とは :

相補性ペプチドを自動設計するプログラムソフトに付けた名称です。

アンチセンスホモロジーボックス (Antisense Homology Box) とは :

蛋白質分子内のアミノ酸配列が相互にアンチセンスペプチドとなっている部位が平均すると約 50 アミノ酸の間隔をおいて散在していることを発見し、その様な部位を Antisense Homology Box (AHB) と命名した。AHB 間で相互反応をおこし、高次構造の形成と維持に重要な働きをしていることを提唱した (*Nature Med.* 1: 894, 1995)。

蛋白質分子内における Sense Peptide(SP) と

Antisense Peptide(ASP) 関係の存在

SP と ASP が複数集積している部位を Antisense Homology Box (AHB) と命名
(*Nature Med.* 1:894,1995)

- AHB の平均長は約 15 アミノ酸
- AHB 間のスペースは約 50 アミノ酸
- 蛋白質分子の約 20% が AHB にかかわる

