

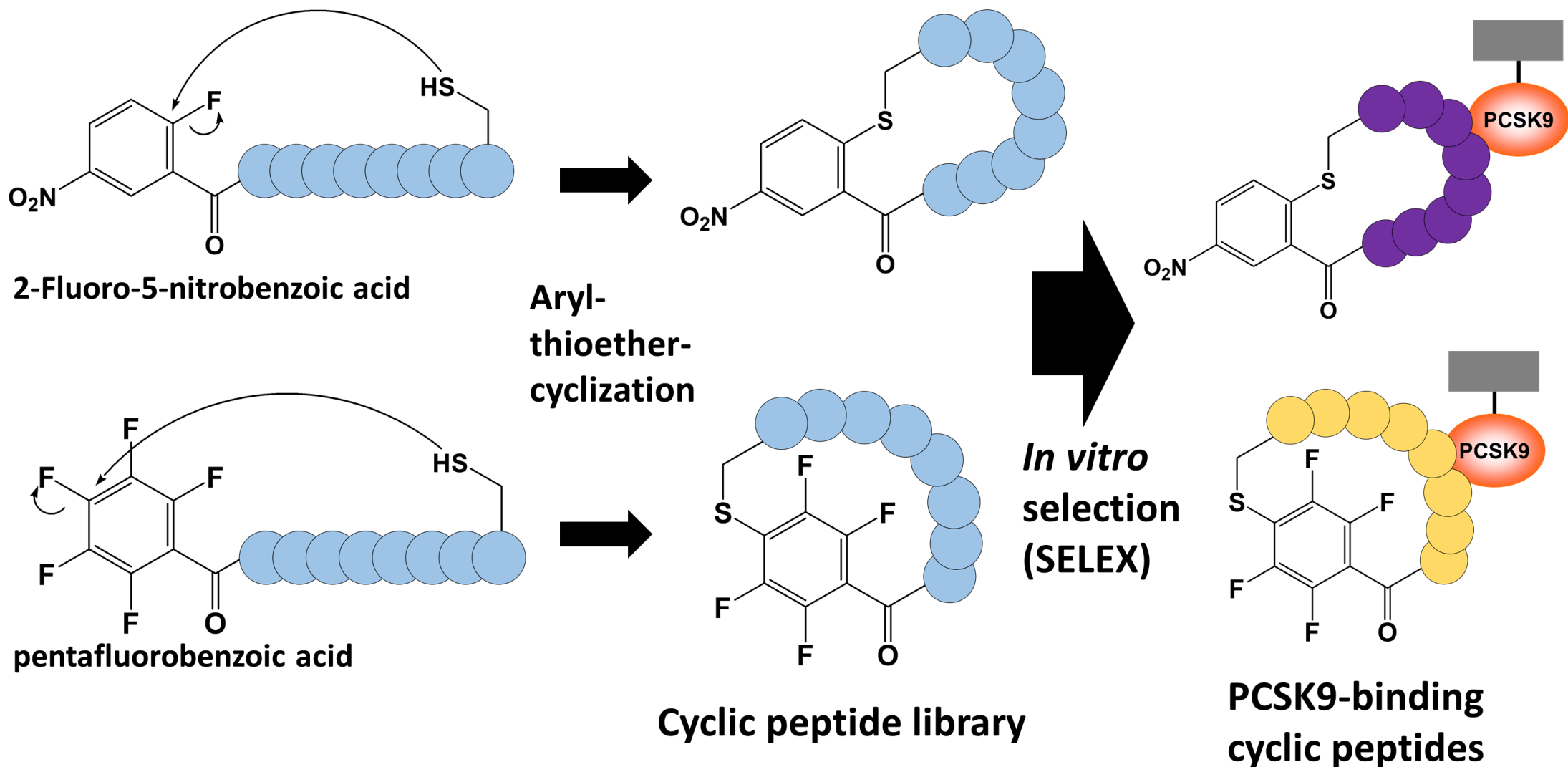
ペプチド医薬品開発・ペプチド化合物 探索のための新規ペプチド環状化法

山梨大学 大学院総合研究部 生命環境学域
生命農学系 生命工学
助教 川上 隆史

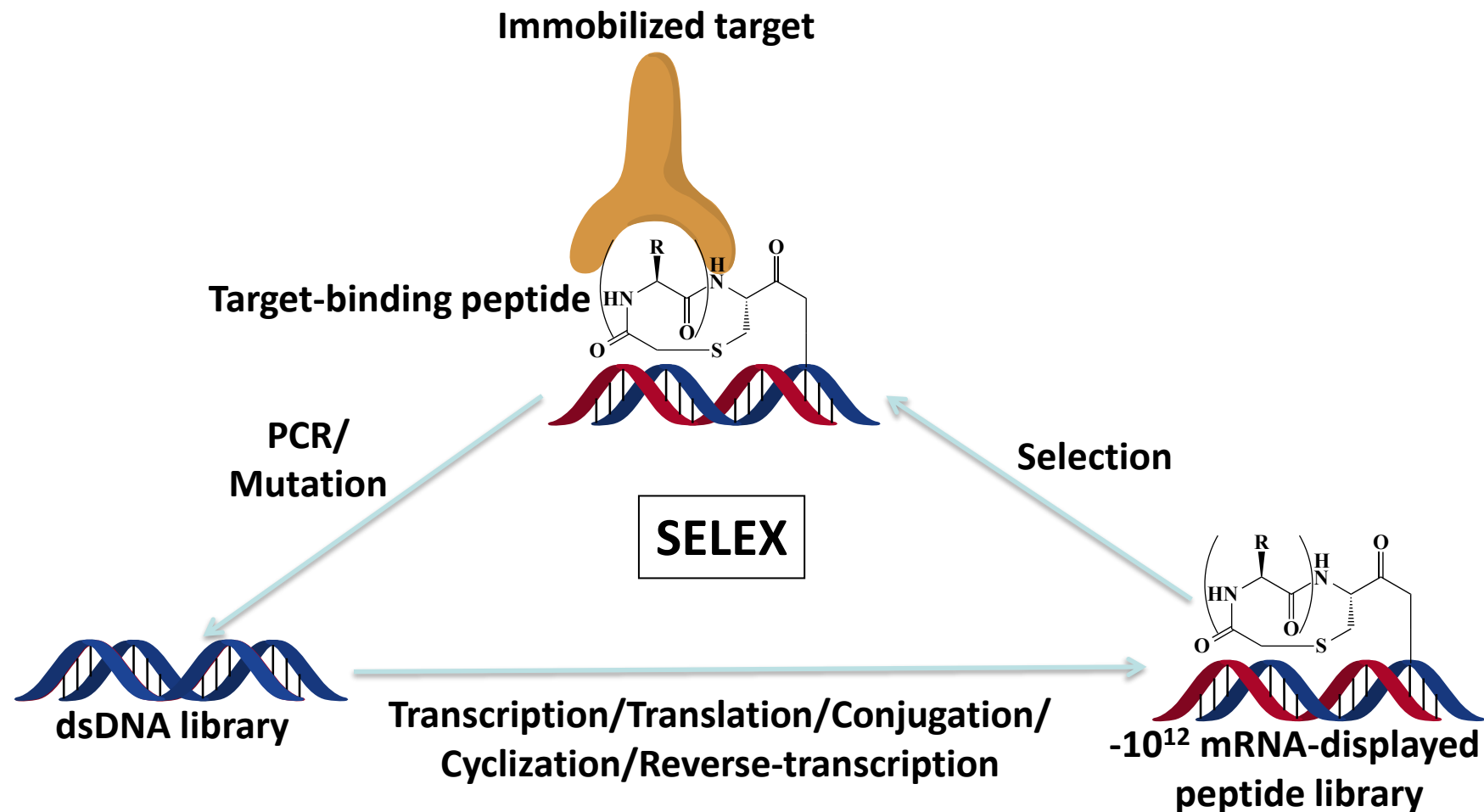
2021年12月2日

新技術

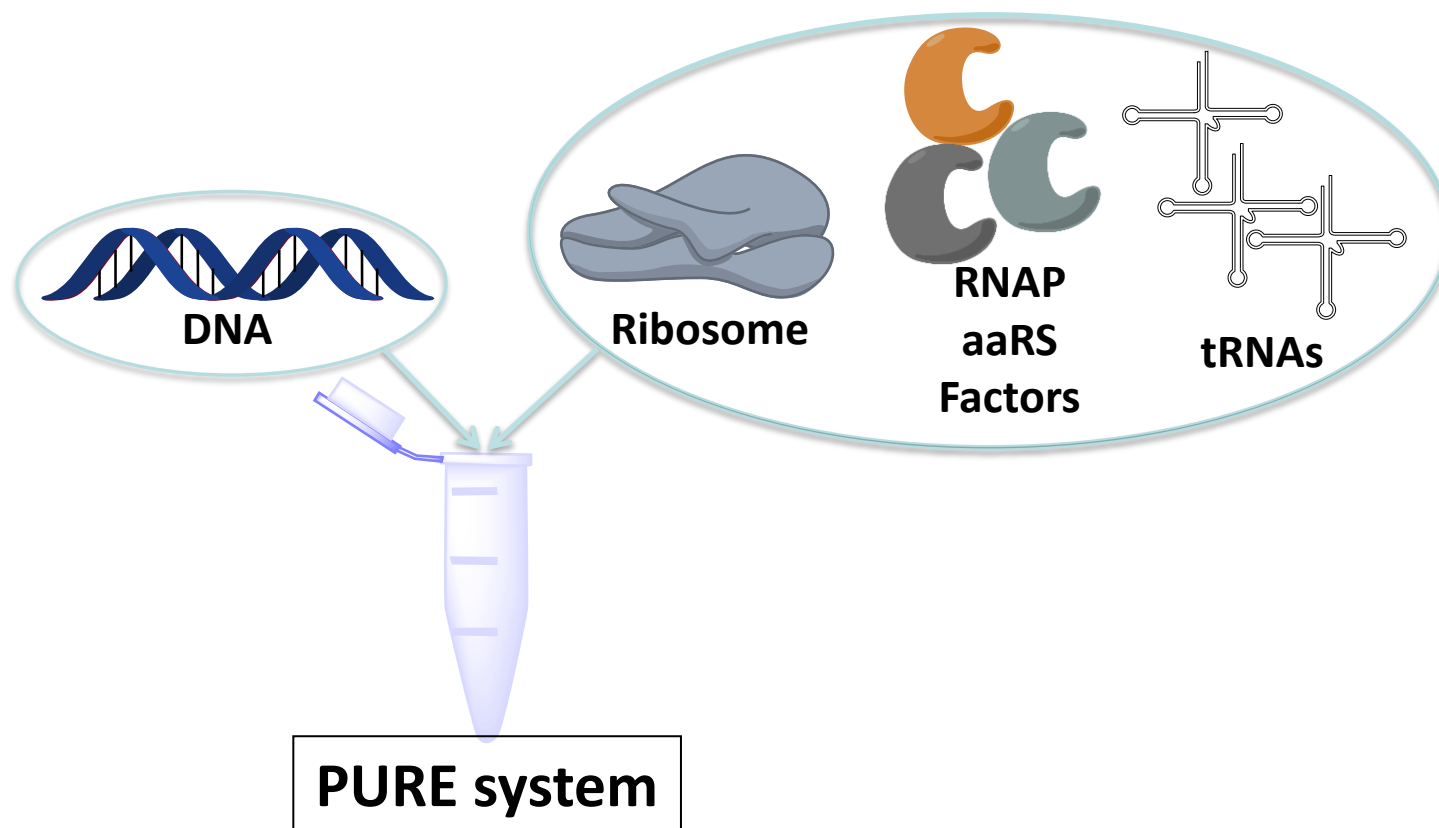
芳香族求核置換反応によるペプチド環状化法



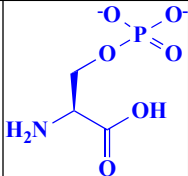
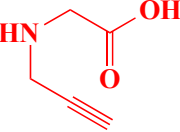
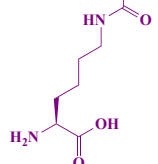
ペプチド化合物の 超ハイスループットスクリーニング： mRNAディスプレイ (*in vitro* ウィルス) 法を用いた SELEX (*in vitro* セレクション)



ペプチド化合物ライブラリー調製のための (再構成型) *in vitro* 転写・翻訳系: PUREシステム

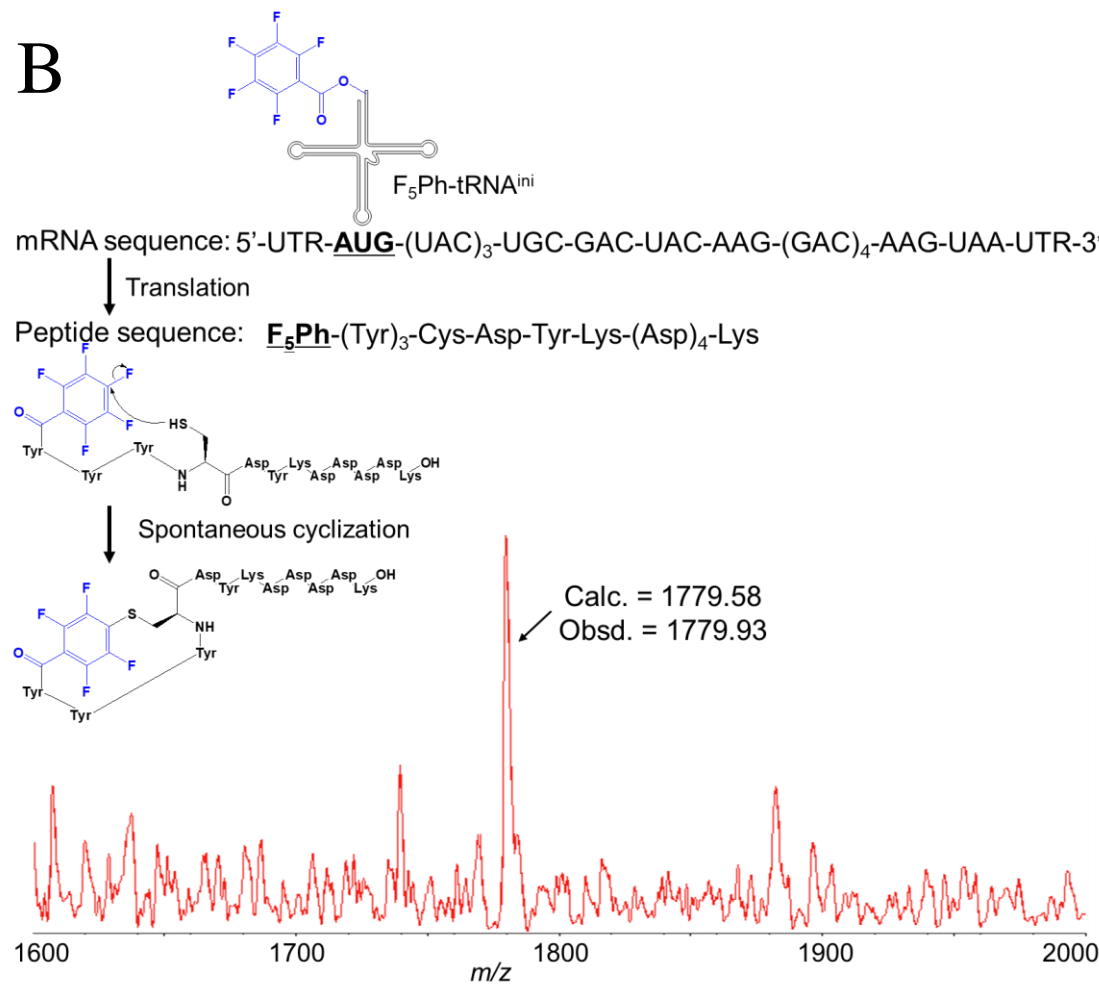
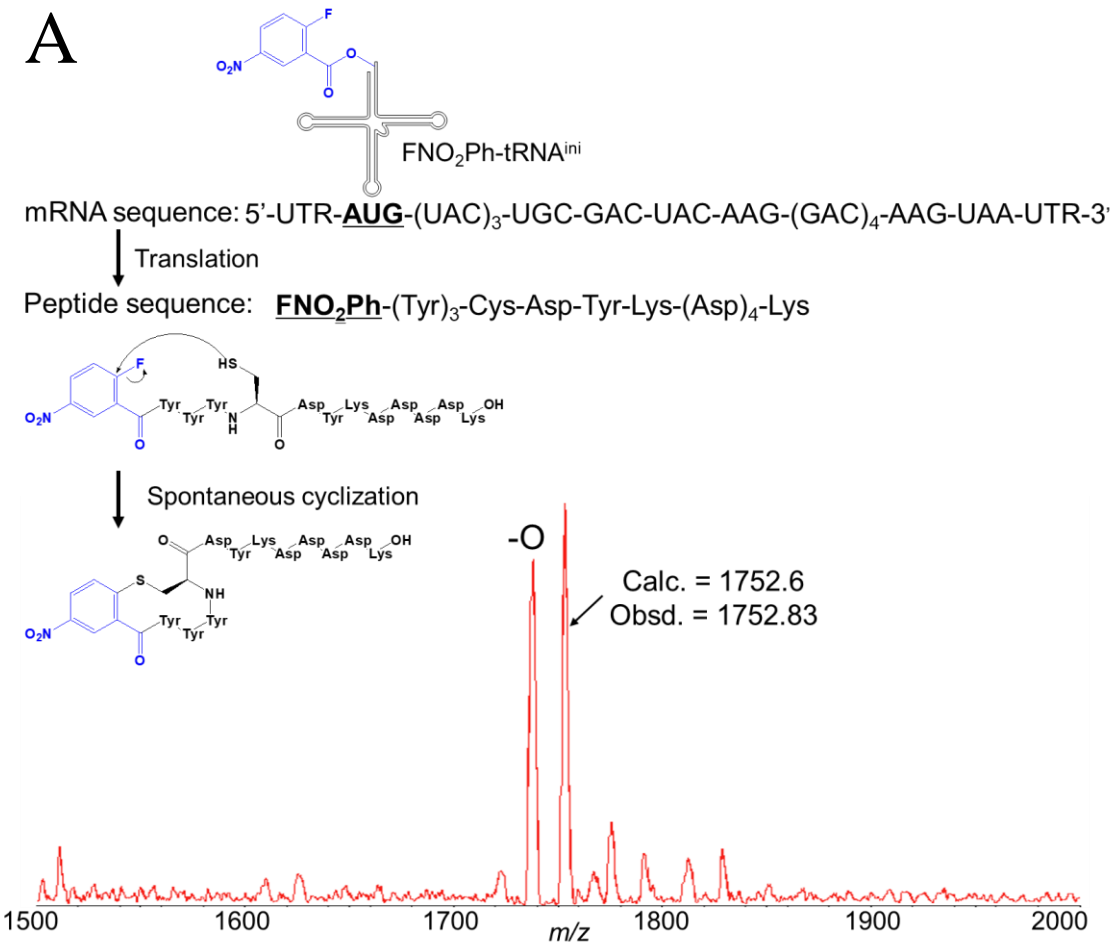


遺伝暗号拡張技術 (非天然アミノ酸翻訳): ペプチド化合物ライブラリーの 構造的多様性を増大

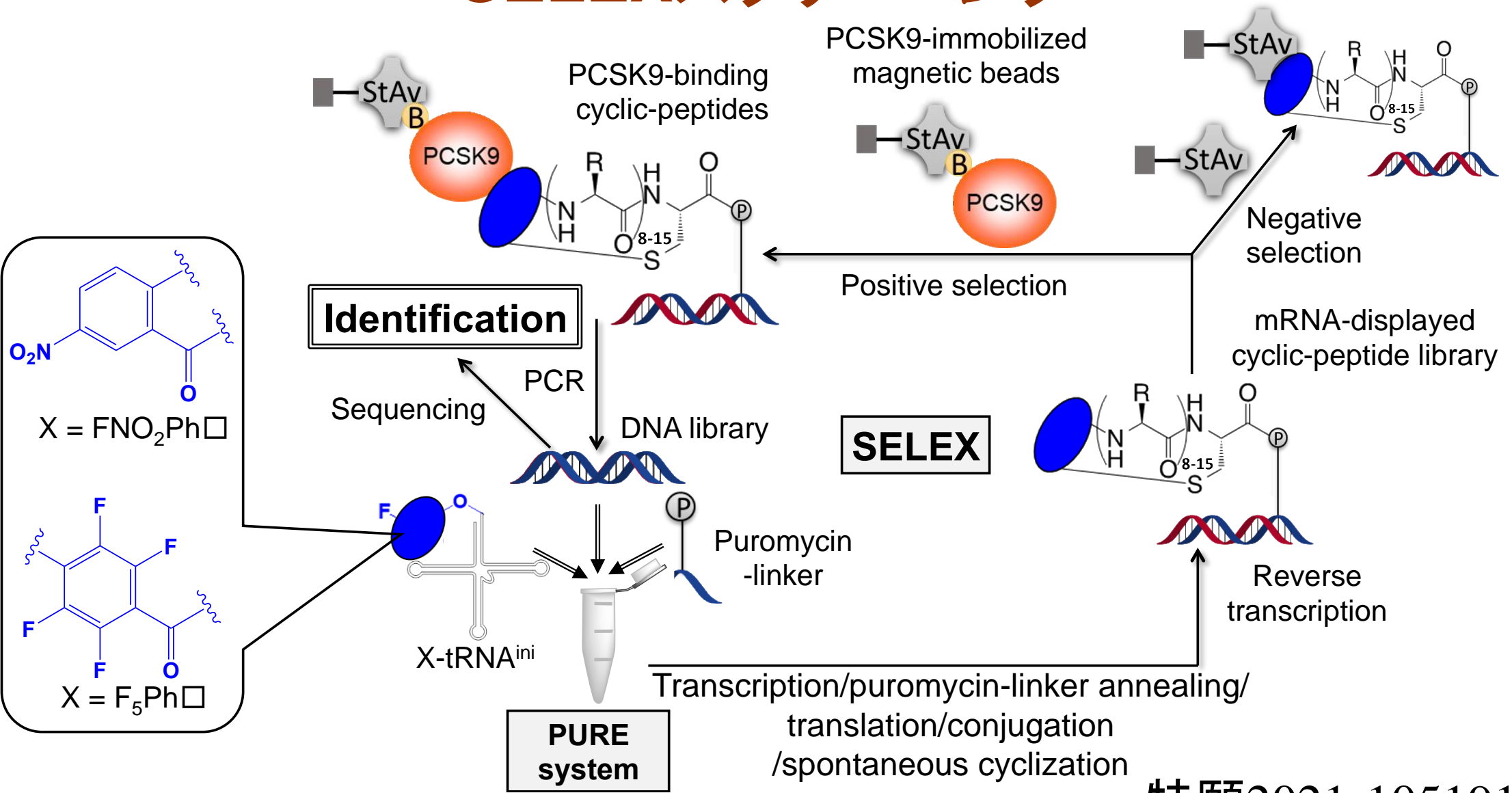
Universal genetic code						Expanded genetic code					
	U	C	A	G		U	C	A	G		
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U C A G	Phe		Tyr	Cys	U C A G	
	Leu		Stop	Trp		Stop		Leu	Stop		
C	Leu	Pro	His	Arg	U C A G		Pro	His		U C A G	
			Gln					Gln			
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U C A G		Thr	Asn	Ser	U C A G	
	Met		Lys					Lys			
G	Val	Ala	Asp	Gly	U C A G		Ala	Asp	Gly	U C A G	
			Glu					Glu			



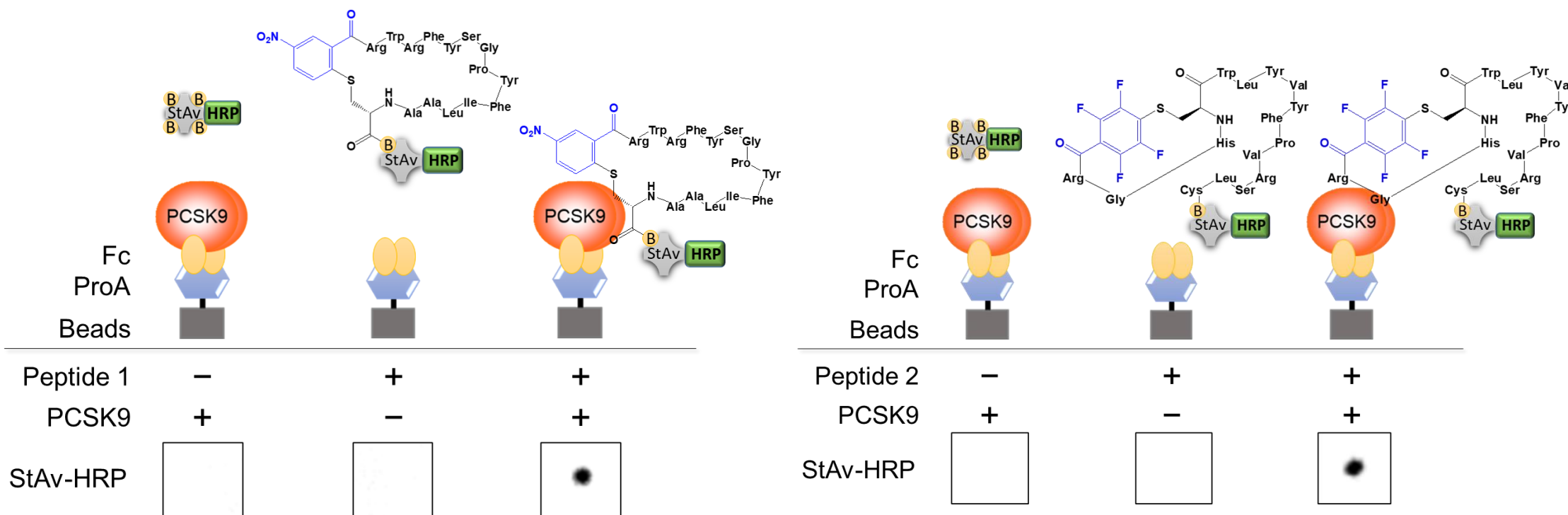
芳香族求核置換反応によるペプチド環状化法



高LDLコレステロール血症に関わる PCSK9に作用する新規環状ペプチド化合物の SELEXスクリーニング



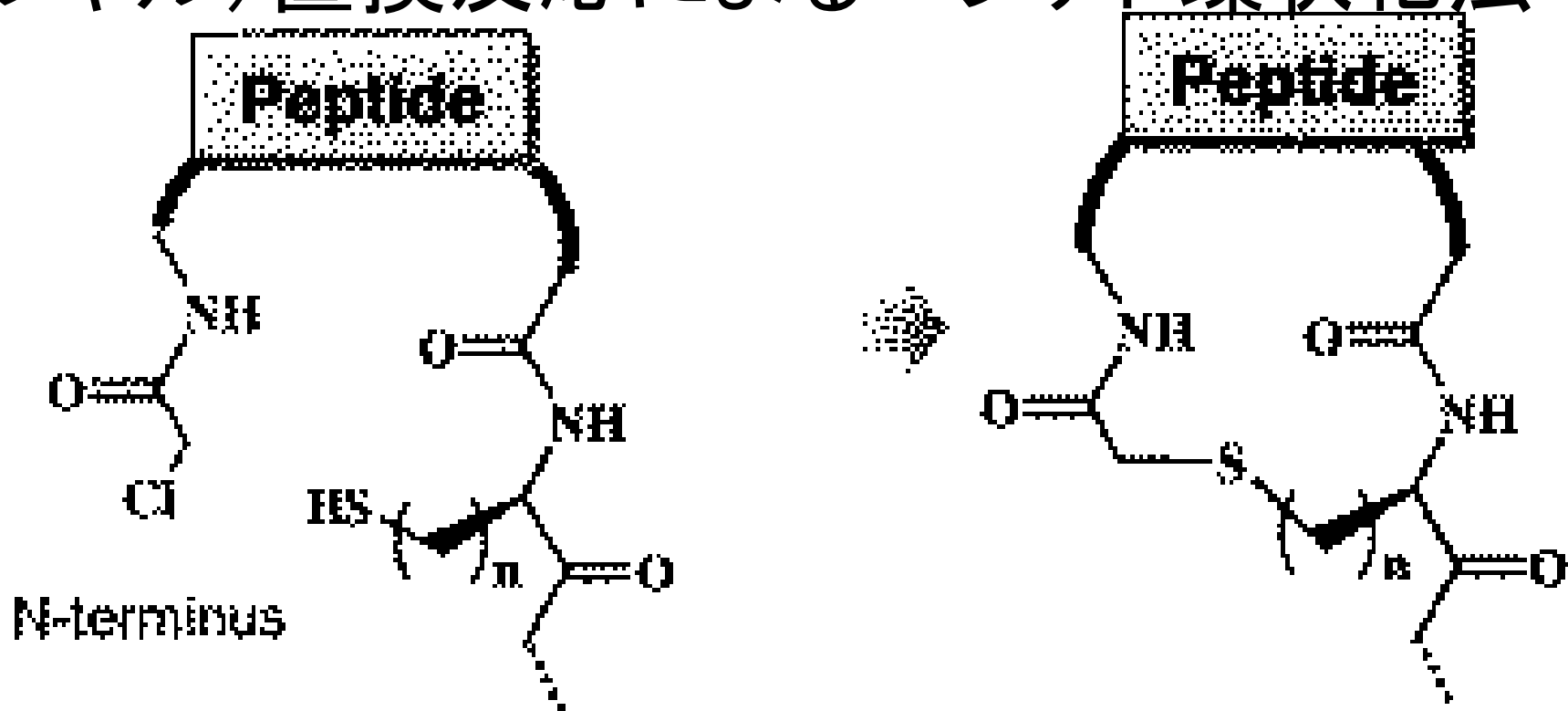
高LDLコレステロール血症に関わる PCSK9に作用する新規環状ペプチド化合物を同定



従来技術とその問題点

既に実用化されているものには、

- ・求核(アルキル)置換反応によるペプチド環状化法があるが、

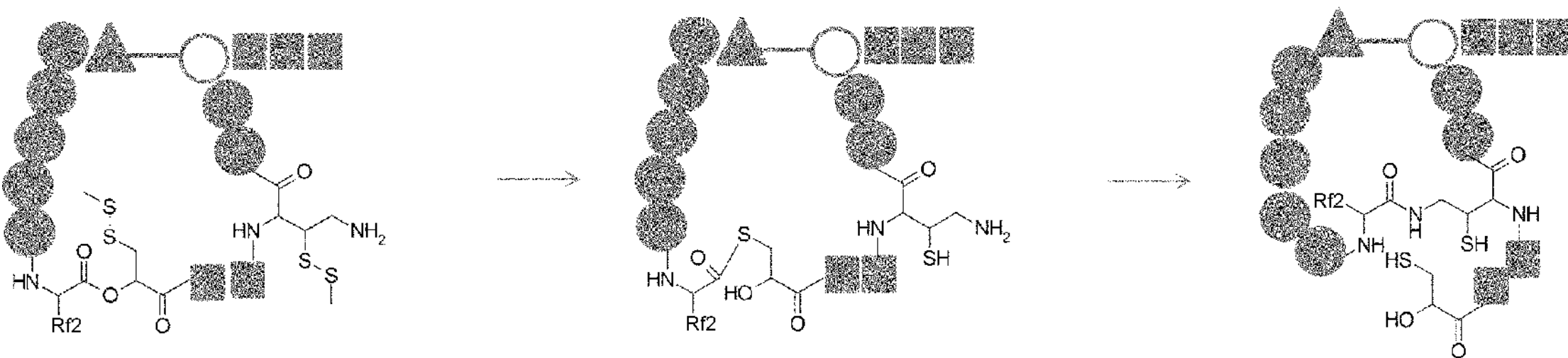


システイン残基以外にヒスチジン残基以外とも環状化
等の問題がある。

従来技術とその問題点

既に実用化されているものには、

・求核アシル置換反応によるペプチド環状化法があるが、



ペプチド環状化が自発的には進行しない等の問題がある。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、ペプチド環状化の選択性を改良することに成功した。
- 従来はペプチド環状化のための追加操作が必要であったが、新技術により自発的にペプチドを環状化させることが可能となった。
- 本技術の適用により、ペプチド化合物ライブラリーサイズの向上やスクリーニングのスループット性の向上が期待される。

想定される用途

- 本技術の特徴を生かすためには、ペプチド創薬に適用することでメリットが大きいと考えられる。
- 上記以外に、バイオ試薬としての効果が得られることも期待される。
- また、達成された性能に着目すると、再生医療やタンパク質構造解析といった分野や用途に展開することも可能と思われる。

実用化に向けた課題

- 現在、創薬について新規ヒット化合物同定が可能なところまで開発済み。しかし、in vivo応用の点が未解決である。
- 今後、in vivoについて実験データを取得し、in vivoに適用していく場合の条件設定を行っていく。
- 実用化に向けて、ペプチド環状化合物の構造的多様性を向上できるように技術を確立する。

企業への期待

- 未解決のin vivo応用については、共同研究先の技術により克服できると考えている。
- 医薬品開発の技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、バイオ試薬を開発中の企業、再生医療分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 芳香族求核置換反応で環化する環状ペプチド及びそれらのペプチドライブラリー、製造方法並びにスクリーニング方法
- 出願番号 : 特願2021-105191
- 出願人 : 山梨大学
- 発明者 : 川上隆史

産学連携の経歴

- 2011年-2014年 ペプチドリーム社と共同研究実施
- 2014年-2014年 JST A-STEPに採択
- 2016年-2021年 JST さきがけに採択

お問い合わせ先

山梨大学

URA・社会連携センター

TEL 055-220-8758

FAX 055-220-8757

e-mail renkei-as@yamanashi.ac.jp