

生体分子情報の解析に基づく中分子薬の 新規基盤技術開発に向けたペプチド設計

産業技術総合研究所 人工知能研究センター
インテリジェントバイオインフォマティクス研究チーム
研究チーム長 富井 健太郎

平成30年10月4日

研究概要

- これまでの研究成果を基に、中分子薬シード開発に向けた新規基盤技術の開発及び新規コンセプトを提案。
- タンパク質の配列・構造情報解析(Cross Profile Analysis)から同定された単体で安定な立体構造を有するペプチドを利用し、20種類の天然アミノ酸のみから成り、新規中分子薬の鋳型となり得る直鎖状（非環状）小型タンパク質の開発に向けたペプチドの解析及び設計を行う。
- 研究により得られたペプチドは、中分子創薬のほか、より一般的なタンパク質設計への指針を与える手がかりにもなると考えられる。

ARTICLE

doi:10.1038/nature19791

Accurate *de novo* design of hyperstable constrained peptides

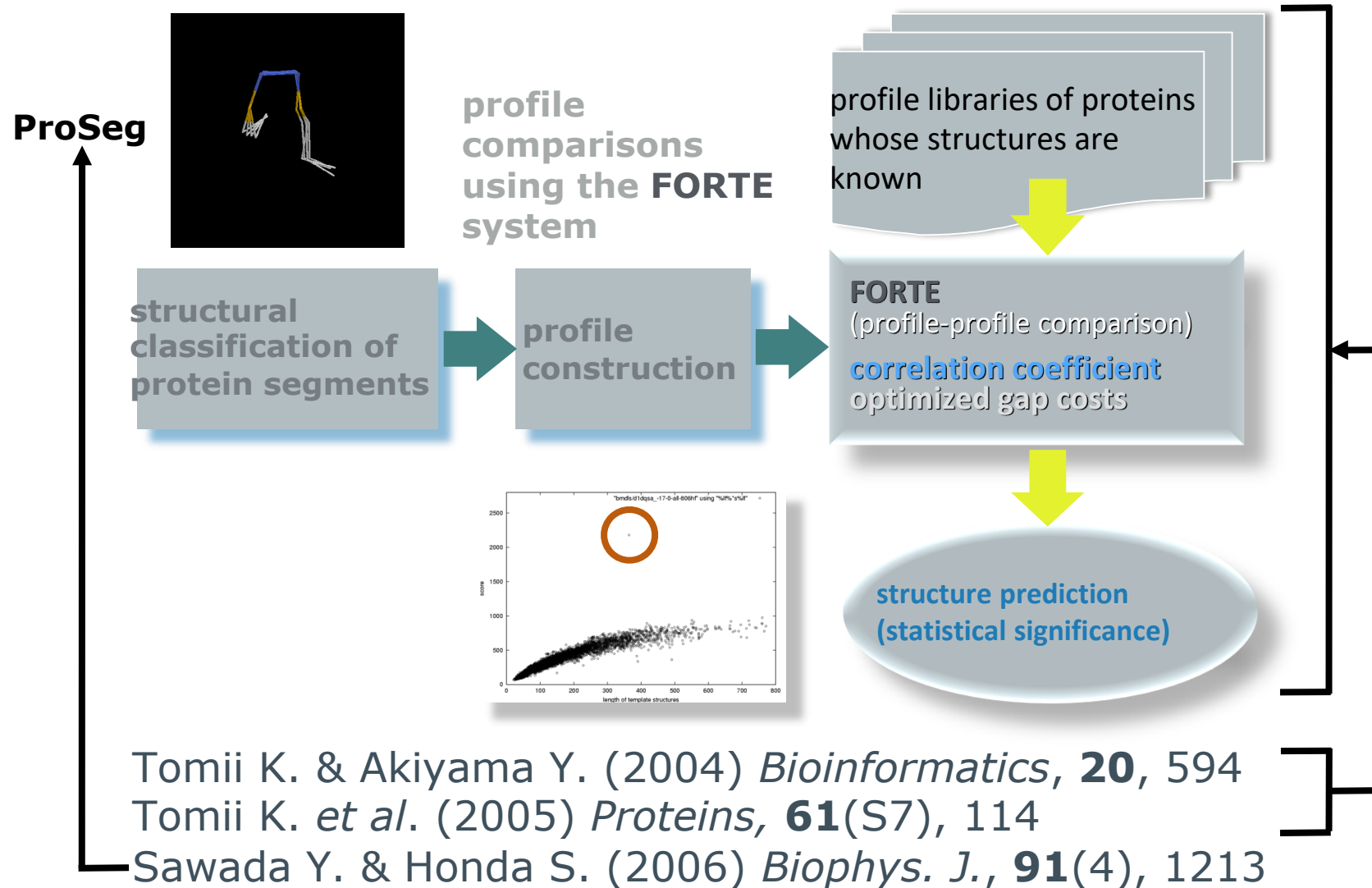
Gaurav Bhardwaj^{1,2*}, Vikram Khipple Mulligan^{1,2*}, Christopher D. Bahl^{1,2*}, Jason M. Gilmore^{1,2}, Peta J. Harvey³, Olivier Cheneval³, Garry W. Buchko⁴, Surya V. S. R. K. Pulavarti⁵, Quentin Kaas³, Alexander Eletsy⁵, Po-Ssu Huang^{1,2}, William A. Johnsen⁶, Per Jr Greisen^{1,2,7}, Gabriel J. Rocklin^{1,2}, Yifan Song^{1,2,8}, Thomas W. Linsky^{1,2}, Andrew Watkins⁹, Stephen A. Rettie², Xianzhong Xu⁵, Lauren P. Carter², Richard Bonneau^{10,11}, James M. Olson⁶, Evangelos Coutsiaris¹², Colin E. Correnti⁶, Thomas Szyperski⁵, David J. Craik³ & David Baker^{1,2,13}

Naturally occurring, pharmacologically active peptides constrained with covalent crosslinks generally have shapes that have evolved to fit precisely into binding pockets on their targets. Such peptides can have excellent pharmaceutical properties, combining the stability and tissue penetration of small-molecule drugs with the specificity of much larger protein therapeutics. The ability to design constrained peptides with precisely specified tertiary structures would enable the design of shape-complementary inhibitors of arbitrary targets. Here we describe the development of computational methods for accurate *de novo* design of conformationally restricted peptides, and the use of these methods to design 18–47 residue, disulfide-crosslinked peptides, a subset of which are heterochiral and/or N–C backbone-cyclized. Both genetically encodable and non-canonical peptides are exceptionally stable to thermal and chemical denaturation, and 12 experimentally determined X-ray and NMR structures are nearly identical to the computational design models. The computational design methods and stable scaffolds presented here provide the basis for development of a new generation of peptide-based drugs.

新技術の特徴・従来技術との比較

- ・ 自然から学ぶことで、小型タンパク質設計の可能性が見えてきた。
- ・ これまで小型タンパク質のバラエティーは限られていたが、本技術によりより多様な小型タンパク質を設計可能に。
- ・ NMRによる分子内水素結合の測定によりさらに安定な小型タンパク質の設計を目指す。

Cross Profile Analysis



研究開発状況

- ❖ 設計した二種類のペプチドについて NMRによるHSQC及びROESY測定 (分子内水素結合や空間的距離情報等を獲得)。
- ❖ 設計ペプチドの構造計算進行中。



想定される用途

- ・ 中分子創薬研究の新規基盤開発に。
- ・ 多様な新規シーズの獲得が期待される。
- ・ 創薬分野以外でも、生体高分子が利用可能な分野や用途に展開することも期待される。

企業への期待

- ・ 中分子創薬研究の新規シーズ開拓に貢献できればと考えている。
- ・ 特に、天然アミノ酸のみから成り、新規中分子薬の鑄型となり得る直鎖状（非環状）小型タンパク質ペプチドの設計
- ・ 生体高分子(小型タンパク質/ペプチド)の利用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: タンパク質立体構造予測システム
- ・ 登録番号 : 特許第4231922号
- ・ 出願人 : 産業技術総合研究所
- ・ 発明者 : 富井 健太郎

お問い合わせ先

産業技術総合研究所
高尾泰正 連携主幹

TEL 052-736 - 7365

e-mail yasumasa.takao@aist.go.jp