

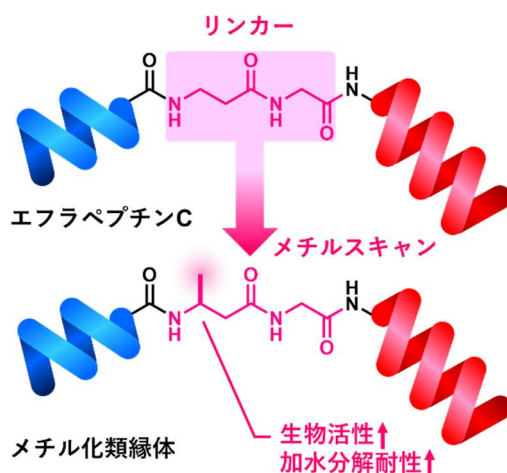
東京大学

抗がん活性天然物の機能向上

——シミュレーションと固相合成戦略を応用した高活性分子の効率的創出——

発表のポイント

- ◆鎖状ペプチド系天然物エフラペプチンCのがん細胞増殖抑制活性と加水分解酵素に対する耐性を、柔軟なリンカー部位へ最小の炭化水素基であるメチル基を導入することで向上しました。
- ◆メチル基導入の効果をシミュレーションで効率的に予想し、固相合成と機能評価によって実証しました。
- ◆本法は、これまで注目を集めてこなかった他の柔軟な鎖状ペプチドにも応用が可能であり、柔軟な分子に対する機能向上法としての発展が期待されます。



メチルスキャンによる鎖状化合物の活性向上

概要

東京大学大学院薬学系研究科の林元棋 大学院生、伊藤寛晃 准教授、井上将行 教授の研究グループは、がん研究会がん化学療法センターの旦愼吾 博士との共同研究により、鎖状ペプチド系天然物エフラペプチンCの柔軟なリンカー部位に最小の炭化水素基であるメチル基を導入することで抗がん活性を向上しました。メチル基の導入による活性向上は、医薬品候補化合物の探索において、合成低分子に対して用いられてきた一方で、エフラペプチンCのような柔軟な鎖状化合物に対しては、適切な導入位置や立体配置、得られる効果に関して予測性が低く、適用が困難でした。本研究では、分子動力学シミュレーションによるリンカー部位の配座特性の予測と迅速に類縁化合物を網羅合成できる固相戦略を組み合わせた方法(メチルスキャン)によって、分子の生物活性と分解耐性の向上を実現し、有効性を実証しました。本法は、柔軟なリンカーをもつ分子の設計に応用が可能で、生命科学分野の発展に役立つことが期待されます。

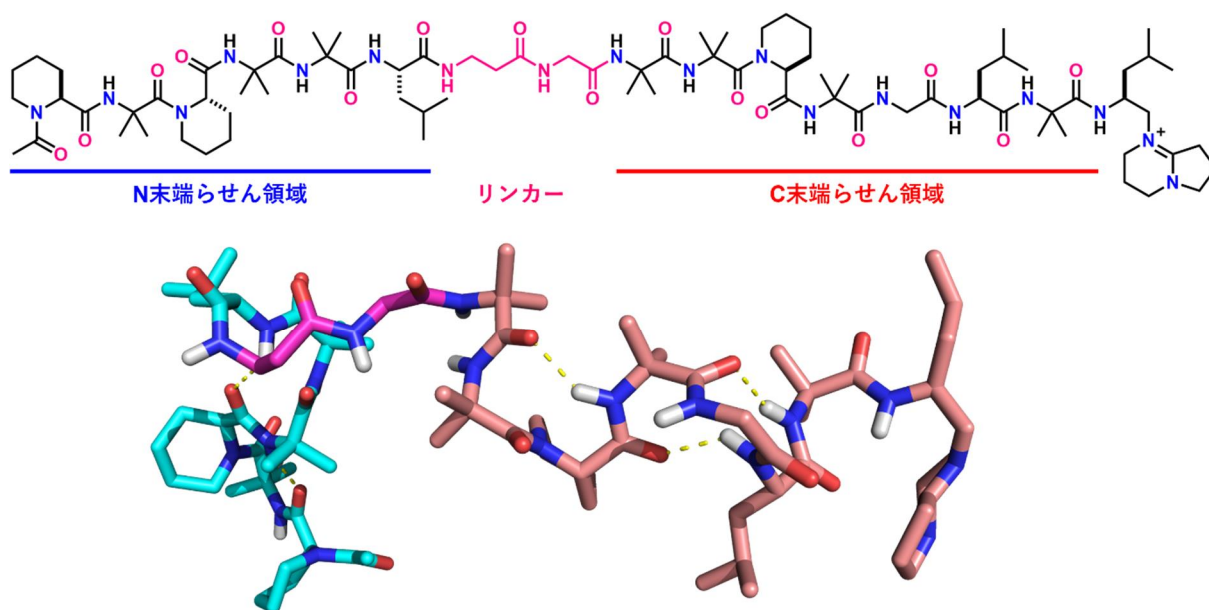


図 1：エフラペプチン C の化学構造式と 3 次元構造

エフラペプチン C は両末端が剛直ならせん型の 3 次元構造をとり、それらを柔軟なリンカー部位が繋いでいます。このリンカー部位にメチル基による修飾を施すことで、生物活性の向上を狙いました。

発表内容

生物が生産するペプチド系天然物(注 1)には、強力かつ選択的な生物活性により、優れた創薬の種となる可能性をもつ分子が多く存在します。この生物活性は、非タンパク質構成アミノ酸など、構造的に珍しい構成単位を多く含む大きな鎖状または環状の構造に由来しています。このうち、環状ペプチドは 3 次元構造や官能基の向きが大環状構造によって制限されるため、標的分子との結合によく利用されています。一方で、鎖状ペプチドは環状ペプチドに比べて 3 次元構造の自由度が高く、加水分解酵素にも不安定と考えられてきたため、医薬品開発の分子基盤としては適していないとされてきました。

子囊菌類 *Tolypocladium inflatum* が生産するペプチド系天然物エフラペプチン C (図 1) は、殺虫、抗菌、抗真菌活性とともに強力な抗がん活性を示します。これまでの研究により、エフラペプチン C は F_0F_1 -ATP 合成酵素に結合し、ATP 合成を阻害することが知られています。エフラペプチン C は、鎖状分子の各末端が 3_{10} -ヘリックス(注 2)と呼ばれる剛直ならせん構造をとり、タンパク質と結合する一方で、分子中央に位置するリンカー部位は、柔軟な特性をもつと予想されています。

この柔軟なリンカー部位に対し、最小限の構造修飾としてメチル基を導入し、らせん構造を乱さずに生物活性を向上することを狙いました。メチル基導入で分子の物理化学的性質や生物活性を制御する試みは、合成低分子や環状化合物の構造最適化で用いられていますが、エフラペプチン C のような鎖状かつ柔軟な化合物の場合、適切なメチル基の導入位置や立体配置を正確に予想することが容易でなく、応用例は限られていました。

本研究では、分子動力学シミュレーションによりリンカー部位の配座特性を予測し、かつ迅速に類縁化合物を網羅的に合成できる固相戦略を開発することで、効果を効率的に検証しました。その結果、エフラペプチン C よりも優れたがん細胞増殖抑制活性をもち、加水分解酵素に対する耐性が向上したメチル化類縁体の創出に成功しました。本成果は、低分子や環状化合物

に比して生物活性を制御する分子としての応用することが難しいと考えられてきた柔軟な鎖状化合物について、メチル基導入戦略によってその価値を向上させることが可能であることを実証するものです。また、リンカー部位をもつ様々な機能分子の活性向上に対しても同様の方法が応用できることが期待できます。

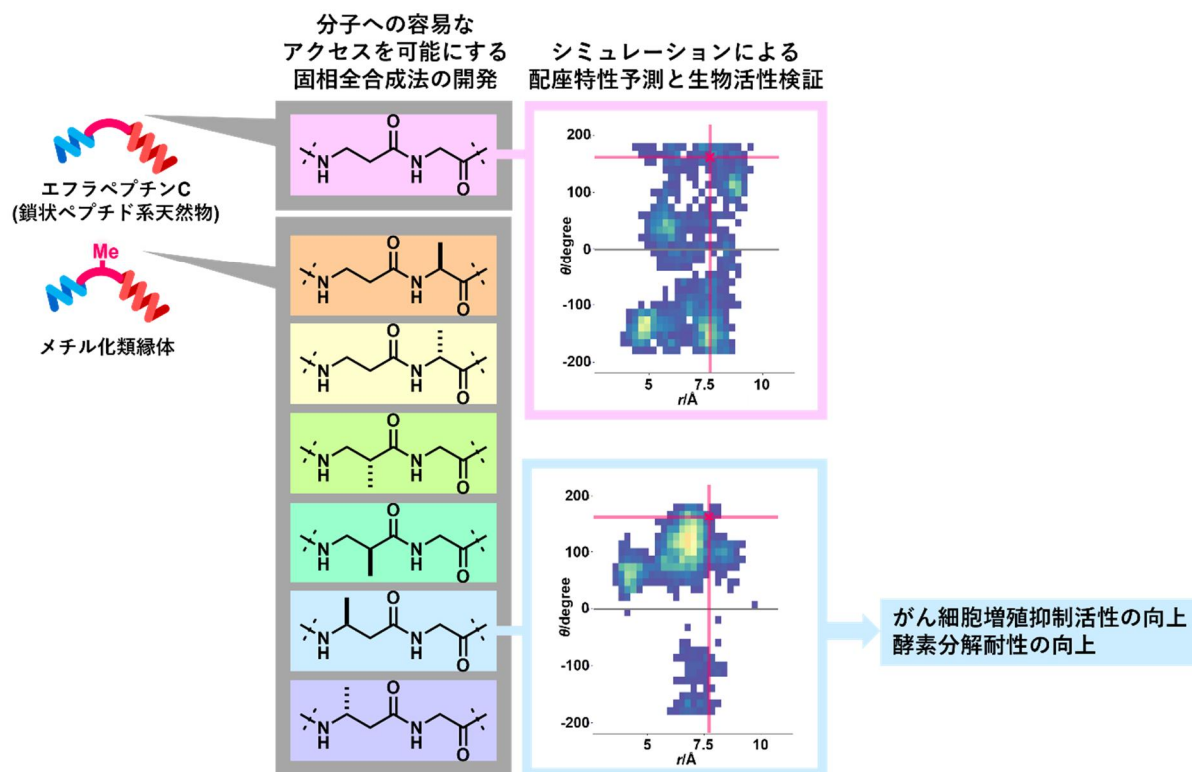


図2：メチルスキャンによるエフラペプチンCの活性向上

発表者・研究者等情報

東京大学大学院薬学系研究科

井上 将行 教授

伊藤 寛晃 准教授

林 元棋 博士課程

論文情報

雑誌名：Chemical Science

題 名：Methyl Scanning Approach for Enhancing the Biological Activity of the Linear Peptidic Natural Product, Efrapeptin C

著者名：Yuanqi Lin, Hiroaki Itoh, Shingo Dan, Masayuki Inoue*

DOI：10.1039/D4SC04384G

URL：<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2024/sc/d4sc04384g>

研究助成

本研究は、日本学術振興会(JSPS)[科学研究費補助金 基盤研究(S)(22H04970:研究代表者 井上将行)、基盤研究(C)、学術変革領域研究 A(21K05286、23H04880、23H04889:研究代表者 伊藤寛晃)]および JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム(JPMJSP2108:採択者 林元棋)の支援を受けて実施しました。

用語解説

(注1) 天然物は、自然界に存在する物質で、主に微生物や動植物が生産する有機化合物(天然有機化合物)のこと。このうち、特にペプチドに該当するものをペプチド系天然物と呼ぶ。

(注2) ペプチドが分子内の水素結合によって形成するらせん状の構造の一種。 α -ヘリックスよりも細いらせん構造になる。

問合せ先

(研究に関する問合せ)

東京大学大学院薬学系研究科

教授 井上 将行 (いのうえ まさゆき)

Tel: 03-5841-1354 E-mail: inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp

(報道に関する問合せ)

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel: 03-5841-4702 E-mail: shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp