PRESS RELEASE

東京大学

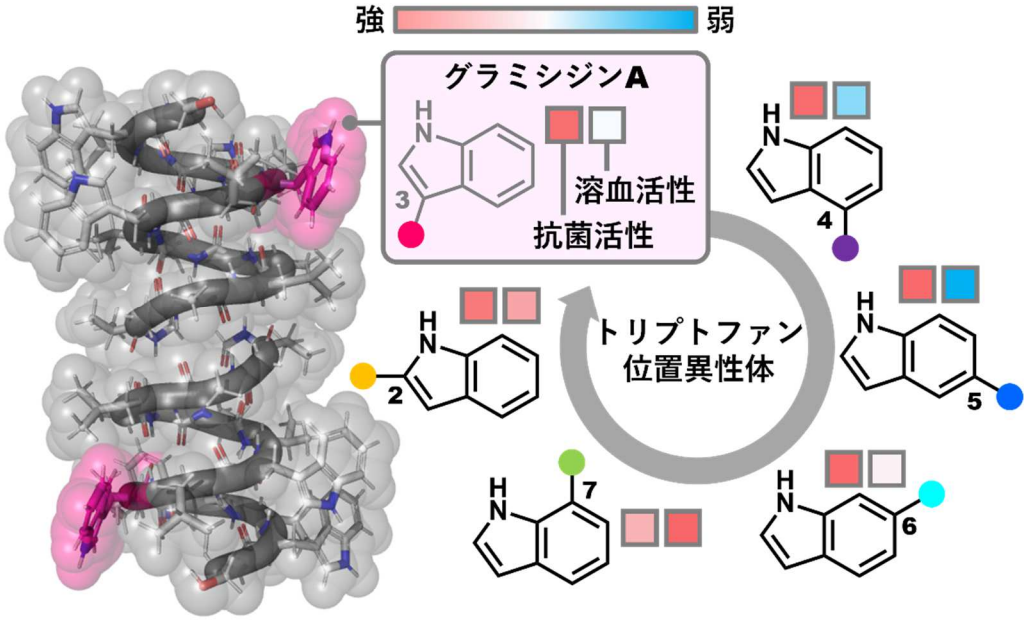
アミノ酸の向きが抗生物質の効き方を変える？
――副作用の少ない抗菌ペプチドを生み出す新たなアプローチ――

発表のポイント

◆トリプトファンの位置異性体によって天然由来抗菌ペプチドであるグラミシジン A の疎水性と生物活性を精密に制御できることを見出しました。

◆トリプトファンの位置異性体の導入を含む 3 箇所のアミノ酸の改変で、グラミシジン A の抗菌活性を保ったまま哺乳細胞毒性を 20 分の 1 に低減することに成功しました。

◆本研究成果は、抗菌ペプチドの安全性を高める新たな設計指針の 1 つになる上、トリプトファンを含むペプチドやタンパク質の性質改変に広く応用できます。



トリプトファン位置異性体による抗菌ペプチドグラミシジン A の性質改変

概要

東京大学大学院薬学系研究科の右田貴大　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、山形大学医学部の浜本洋　教授との共同研究により、アミノ酸であるトリプトファンの構造を巧みに変化させ､抗菌ペプチドが示す副作用を低減することに成功しました。本研究グループは、天然由来の抗菌ペプチドであるグラミシジン A がもつトリプトファンを、天然には存在しないトリプトファン位置異性体で置換することで、分子の疎水性を精密に制御できることを見出しました。さらに、これらの分子が示す哺乳細胞への毒性は疎水性に大きな影響を受ける一方で、抗菌活性は影響を受けないことも見出しました。この知見に基づき、トリプトファンの位置異性体の導入を含む 3 箇所のアミノ酸の改変によって、グラミシジン A の強力な抗菌活性を保ったまま哺乳細胞毒性を 20 分の 1 に低減することに成功しました。本研究成果は、抗菌ペプチドの安全性を高める新たなアプローチを示すことに留まらず、トリプトファンを含むペプチドやタンパク質の性質改変に広く応用できる方法論として期待できます。

発表内容

トリプトファンはペプチド・タンパク質を構成するアミノ酸で、インドール環をもつ芳香族アミノ酸の一種です。インドール環はベンゼン環とは異なり非対称であるため、その向きが分子の性質に大きな影響を与えます。トリプトファンではβ位炭素とインドール環の3位炭素が共有結合で連結されていますが(図1)、インドール環には他にも2，4，5，6，7位炭素が存在します。これらの炭素のいずれかがβ位炭素に連結された自然界には存在しない人工アミノ酸(トリプトファン位置異性体)は、トリプトファンと類似した構造をもちながら物理化学的性質が大きく異なることが予想できます。

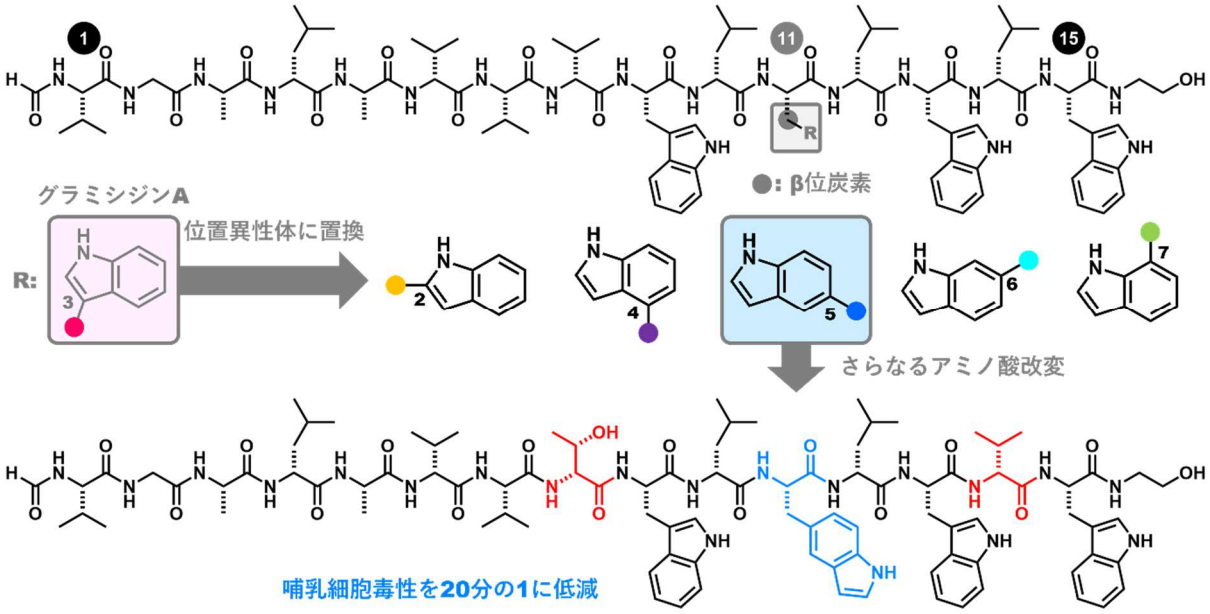


図1：トリプトファン位置異性体を用いた構造改変によるグラミシジンAの副作用低減

本研究では、図1に示すようなナノチューブ様の構造を形成し、細胞膜内でイオンを通すポア(イオンチャネル)として機能することで、強力な抗菌活性をもちながら望ましくない哺乳細胞毒性も示すことが知られる抗生物質(注1)グラミシジンAを対象として、本分子がもつトリプトファンをトリプトファン位置異性体へと置換し、物理化学的性質を改変することによって副作用低減を目指しました。

まず、グラミシジンAに含まれる15個のアミノ酸のうち、11番目のトリプトファンを位置異性体に置き換えた5種類の人工類縁体をすべて全合成(注2)しました。これらの疎水性を評価したところ、インドール環の窒素原子に結合した水素原子とβ位炭素との距離にしたがって各分子の疎水性が規定されることがわかりました。さらに、各分子は疎水性によらず強力な抗菌活性を示した一方で、哺乳細胞毒性は疎水性の影響を大きく受け、疎水性が低い化合物ほど毒性が低くなることを初めて見出しました。この結果に基づき、インドール環の5位炭素とβ位炭素が結合したトリプトファン位置異性体の導入を含む3箇所のアミノ酸改変によって、グラミシジンAの強力な抗菌活性を保ったまま、哺乳細胞毒性を20分の1に低減することに成功しました。

本成果は、インドール環の向きのみが異なるトリプトファン位置異性体の活用が、抗菌ペプチドの安全性を向上し、次世代抗菌ペプチドの開発へと繋がる新たなアプローチとなることを示しています。さらに、この方法論はトリプトファンを含むペプチドやタンパク質に広く適用できるため、これらの分子の新たな構造最適化の手段として、応用が期待されます。

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
　右田　貴大　博士課程

山形大学医学部
　浜本　　洋　教授

論文情報

雑誌名：JACS Au
題　名：Impact of Tryptophan Positional Isomerism on Physicochemical and Biological Properties: A Case Study Using Gramicidin A Analogs
著者名：Takahiro Migita, Hiroaki Itoh, Hiroshi Hamamoto, Masayuki Inoue*
DOI：10.1021/jacsau.5c00969
URL：https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacsau.5c00969

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 (24K08612、23H04880、23H04889：研究代表者 伊藤寛晃)の支援を受けて実施しました。

用語解説

（注 1）抗生物質は、細菌などの微生物が他の微生物の繁殖を阻害するために産生する化合物の総称です。
（注 2）単純な構造をもつ化合物から、多段階の化学変換を組み合わせて目的の化合物を作り上げることです。

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