

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、血清タンパク質であるトランスサイレチン (TTR) の変異体により形成されたアミロイド線維が神経を中心に全身諸臓器に沈着する予後不良の遺伝性疾患である。我々はこれまでの研究により小胞体のタンパク質品質管理機構による変異 TTR の分泌抑制が FAP の新たな治療標的となり得ることを見出しており、その候補化合物である TTR 四量体化阻害剤の創薬シーズの創出を目指している。本研究では、TTR のサブユニット界面に結合し、四量体化を阻害するペプチドをファージディスプレイ法により同定することを目的とした。サブユニット界面に結合するペプチドを効率的に取得するために四量体 TTR および単量体 TTR を用いた 2 段階スクリーニングによるバイオパニングを行い、ファージクローンの濃縮がみられた 3 種類のペプチドを同定した。これらペプチドが TTR の構造状態に及ぼす影響を Native PAGE により評価したところ、ペプチド添加により四量体および単量体 TTR の構造状態が変化することが明らかになった。さらに、これらペプチドは TTR のアンフォールド状態に結合し、TTR の四量体構造を不安定化することが示唆された。

ファージディスプレイを用いた TTR 結合ペプチドのスクリーニング法と結果

