

【目的】 タンパク質間相互作用は、生体の恒常性維持において重要な様々な役割を担う。この相互作用を制御できる分子は、生物医学研究のツールや新たな医薬シーズとなりうる。実際に、特定のタンパク質間相互作用を阻害するバイオ医薬（例：抗体）が臨床応用され、その治療効果は高い。しかし、高い生産コスト、高分子量 (>10,000) による免疫毒性、また、標的が細胞膜表面に限定的といった課題もある。これらバイオ医薬を補完しうる、より低コストで細胞内のタンパク質間相互作用も標的可能な合成小～中分子が求められている。タンパク質間相互作用の制御分子として、相互作用面の hot-spot を形成するアミノ酸残基や配列を模倣し、多点間分子認識を可能とする機能性オリゴペプチド（およびその等価体）は有効であると考えられる。そこで本研究では、細胞内タンパク質間相互作用を標的可能な機能性オリゴペプチドの創出を目指した。

【方法】 シクロプロパンの構造特性によって立体化学依存的にその配座が厳密に制御される光学活性シクロプロパン δ -アミノ酸が、ペプチド分子全体の配座制御素子として利用できると考えた。特定の立体化学を有したこのアミノ酸誘導体を導入した環状ペプチドやオリゴペプチドを設計・合成し、その三次元構造を NMR や X 線回折を用いて解析した。また、合成した各種環状ペプチドの膜透過性を評価した。

【結果】 まず、光学活性なシクロプロパン δ -アミノ酸モノマーを立体選択的に合成する経路を確立した。合成した δ -アミノ酸モノマーを導入した各種環状ペプチドや、オリゴ化した分子の合成に成功した。合成した環状ペプチドの膜透過性を評価した結果、アミノ酸配列ではなく、導入した δ -アミノ酸の立体化学に依存して膜透過性が大きく変化することが分かった。特に、*cis*-folded 構造に配座が制御された δ -アミノ酸を含む環状ペプチドの膜透過性が、親ペプチドと比較して飛躍的に向上した。また、オリゴマー化した分子の三次元構造を NMR などで解析した結果、分子設計で期待した通り、ヘリックス構造をとっていることが分かった。

シクロプロパン導入による環状ペプチドの膜透過性の向上

