

Development of macrocyclic peptide for the control of VP24-KPNA interaction and conformation dynamic of channelrhodopsin

その他のタイトル	VP24-KPNA相互作用とチャネルロドプシン構造を制御する大環状ペプチドの開発
学位授与年月日	2017-03-23
URL	http://doi.org/10.15083/00075631

論文審査の結果の要旨

氏名 宋 笑 (XIAO Song)

大環状ペプチドは、これまで天然物として単離される化合物として同定され、その活性は主に抗菌作用をもつ物質であった。一方、菅研で開発された RaPID システムは、人工的に構築された特殊大環状ペプチドライブラリーから迅速にタンパク質標的に対して高活性の結合リガンド物質を発見することを可能にし、特殊ペプチド創薬の道が拓けた。宋氏の本博士学位論文は、それを踏襲しつつ、新たな方向性を見出す試みに挑んだ学術的に価値の高い研究成果である。

宋氏の本博士学位論文は、全4章から構成されている。第1章は、序論であり、特殊大環状ペプチドの一般的な知見、および RaPID システムの特徴と他技術と比較したその優位性について述べられている。

続く、第2章では、エボラウイルス関連タンパク質 eVP24 を標的とした特殊大環状ペプチドの発見が記述されている。エボラウイルスは、RNAウイルスの一種で、アフリカの一部の地域の人々に流行し、感染患者を出血死に至らしめる致死的なウイルスの一つである。近年、アフリカ・ギニア隣国で大流行し、人類を恐怖に陥れたのも記憶に新しい。eVP24 は、エボラウイルス由来のタンパク質で、その感染過程においてヒト細胞由来の転写因子である KPNA5 と相互作用することで、ヒトがもつ抗ウイルス免疫システムを機能させなくする分子として知られる。一方、これまでに eVP24-KPNA5 タンパク質相互作用を阻害する物質は知られておらず、いわゆる non-druggable に位置付けられる標的でもある。宋氏は、この eVP24 を薬剤標的に選び、RaPID システムを駆使して3種類の結合リガンドの同定に成功した。いずれの特殊大環状ペプチドも解離定数が数 nM であり、極めて強力な親和力をもつ化合物であることが判明した。また、宋氏は eVP24-KPNA5 タンパク質相互作用を検出するアルファスクリーニング系を構築し、それを用いて上記の特殊大環状ペプチドが、そのタンパク質相互作用を阻害することを示した。この成果は、これまで薬剤探索が不可能と考えられてきた eVP24-KPNA5 タンパク質相互作用に対して、阻害活性を示す化合物としては世界初の例であり、今後の薬剤開発の可能性を実証した極めて重要な学術研究である。

第3章では、当研究科の濡木理教授研究室との共同研究の成果が記述されている。細胞膜タンパク質と知られるチャンネルロドプシンは、光の波長に応答し、その3次元コンフォメーションが open-state と close-state に変化するタンパク質である。濡木教授

らは、close-state の X 線結晶構造解析に成功したものの、生理活性としてより興味深い open-state については X 線結晶構造解析に成功していない。これは、青色光波長で活性化される open-state が非常に短寿命な不安定型構造であり、その構造を維持した結晶化が困難であるためである。宋氏は、チャンネルロドプシンを標的として、青色光波長照射のもと open-state に結合する特殊大環状ペプチドリガンドの単離を試みた。その結果、チャンネルロドプシンに結合する特殊大環状ペプチドの濃縮には成功したものの、比較として行った close-state から獲得した特殊大環状ペプチドと同様の配列のものがほとんどで、open-state に特異的な特殊大環状ペプチドはわずか一種類のみであった。残念ながら、このペプチドとチャンネルロドプシンとの共結晶化においても、open-state を安定化することができなかった。残念な結果ではあるものの、青色光波長照射のもとで特殊大環状ペプチドの単離を試みた宋氏のこれまでに例のない挑戦は、学術的に極めて意義が高いといえる。

第 4 章は結論であり、研究全体のまとめと将来の展望について述べている。

以上のように、薬剤探索が極めて難しいと言われるタンパク質間相互作用を阻害できる特殊環状ペプチド阻害剤の発見は、今後のエボラウイルスに対する薬剤開発における重要な一歩といえる。尚、本論文第 3 章の研究は、濡木博士との共同研究ではあるが、タンパク質の提供と共結晶化実験以外は宋氏自身が行った研究成果であり、宋氏自身が得た研究成果のみが本論文には記載されている。

本論文を厳正に審査した結果、本審査会委員は総意のもと、宋笑氏の学位請求論文は博士(理学)の学位授与に十分資すると認め、合格の判定を下した。