

「特殊ペプチドで再生医薬品を創る」

—増殖因子の受容体を活性化する特殊環状ペプチドを人工的に開発—

1. 発表者：菅 裕明（東京大学大学院理学系研究科化学専攻 教授）

2. 発表のポイント

- ◆ HGF（細胞増殖因子の一種）の受容体である Met タンパク質を選択的に活性化する特殊環状ペプチド（注1）を人工的に開発することに成功しました。
- ◆ 本特殊環状ペプチドは、RaPID ディスプレイ法（注2）を用いることによって得られたものです。
- ◆ 本研究で開発した Met 活性化ペプチドは、腎臓病、脊髄損傷や劇症肝炎などの難治性疾患に対する再生医薬品として応用されることが期待されます。

3. 発表概要

増殖因子の一種である肝細胞増殖因子（HGF）タンパク質は、腎臓病、脊髄損傷や劇症肝炎などの難治性疾患の再生治療薬として期待されています。それは、細胞膜上の Met と呼ばれる受容体タンパク質に HGF が結合することにより、細胞の増殖活性や遊走活性が促進され、臓器の創傷治癒能を高めることが知られているからです。しかしながら、HGF はタンパク質であることから、Met タンパク質の活性を制御する分子としては安定性などにおいて課題があり、HGF に代わる分子の開発が求められていました。

この度、東京大学大学院理学系研究科の菅裕明教授と金沢大学がん進展制御研究所の松本邦夫教授の共同研究グループは、Met タンパク質を活性化する特殊環状ペプチドを人工的に開発することに成功しました。グループは、まず、RaPID ディスプレイ法を用いて Met タンパク質に結合する特殊環状ペプチドを取得し、その後化学的に修飾することで、ヒトの細胞における HGF と同様な作用機序で細胞の創傷治癒能を向上させる新たな特殊環状ペプチドを開発しました。

今回開発した特殊環状ペプチドは、難治性疾患に対する副作用の少ない再生医薬品として、また iPS 細胞をはじめとする多能性幹細胞を用いた再生医療において利用されることが期待されます。

本成果は英オンライン科学誌の Nature Communications に 2015 年 3 月 11 日 10 時（イギリス時間）に発表されます。

なお、この研究は文部科学省・創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業および日本学術振興会 科学研究費補助金の支援を受けて行われたものです。

4. 発表内容：

Met タンパク質は、ヒトの細胞における増殖因子の一種である、肝細胞増殖因子 (HGF) が結合する受容体です。Met タンパク質に HGF が結合することにより、HGF-Met シグナル経路を活性化させ、細胞の増殖活性や遊走活性が向上し、臓器の創傷治癒能を高めることが知られています。そのため、HGF は腎臓病や脊髄損傷、劇症肝炎などの難治性疾患の再生治療薬として期待されていました。しかし、HGF はタンパク質であることから、Met タンパク質の活性を制御する分子としては、コスト面や物質の安定性に課題があり、HGF に代わる低分子の Met タンパク質活性化剤の開発が求められていました。

共同研究グループは、東京大学大学院理学系研究科の菅裕明教授の研究グループが開発した RaPID ディスプレイ法を用いて、Met タンパク質に結合する特殊環状ペプチドを複数取得しました (図 1)。細胞膜上で Met タンパク質は、Met タンパク質どうして二分子結合すること (二量体化。二量体化したペプチドをペプチドダイマーといいます) で活性化することが知られています。そこで、RaPID ディスプレイ法で取得した特殊環状ペプチドを化学修飾により二量体化することで、Met タンパク質二分子を捕捉して近接させるような特殊環状ペプチドダイマーを設計し、合成しました。

開発した特殊環状ペプチドダイマーは、生体由来のヒトの HGF と同様な機序で HGF-Met シグナル経路を活性化させ、正常なヒトの細胞における創傷治癒能や微小構造形成能を向上させました (図 2)。また、この特殊環状ペプチドダイマーは Met タンパク質に限定して活性化させるという極めて高い選択性を有しており、他の受容体型チロシンキナーゼタンパク質 (注 3) を全く活性化しませんでした。加えて、本特殊環状ペプチドダイマーは、HGF の 1/10 以下の大きさでありながら、Met タンパク質を HGF と同程度に活性化させることができることを確認しています。

研究成果の意義

本研究では、RaPID ディスプレイ法を用いることで、Met タンパク質を活性化する特殊環状ペプチドダイマーを人工的に開発しました。本特殊環状ペプチドダイマーは、HGF と同程度に Met タンパク質を活性化させることができるほか、HGF のように変性によって失活しないため、貯蔵寿命も長く、安定的に使用することができます。また、本特殊環状ペプチドダイマーは高い Met 選択性を有することから、難治性疾患に対する副作用の少ない再生医薬品や、iPS 細胞をはじめとする多能性幹細胞を用いた再生医療における利用が期待されます。また、本研究の手法を応用することで、Met 以外の増殖因子受容体を活性化する特殊環状ペプチドの開発につながる可能性もあります。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Nature Communications（オンライン版の場合：3月11日）

論文タイトル：Artificial human Met agonists based on macrocycle scaffolds

著者：Kenichiro Ito¹, Katsuya Sakai², Yoshinori Suzuki², Naoya Ozawa¹, Tomohisa Hatta³, Tohru Natsume³, Kunio Matsumoto² & Hiroaki Suga¹

1 東京大学大学院理学系研究科

2 金沢大学がん進展制御研究所

3 独立行政法人産業総合研究所

DOI 番号：10.1038/ncomms7373

6. 注意事項：

日本時間 3月11日（水）午後7時（現地イギリス時間：11日（水）午前10時）以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先：

（研究に関すること）

東京大学 大学院理学系研究科 化学専攻 教授 菅 裕明

TEL：03-5841-8372 E-mail：hsuga@chem.s.u-tokyo.ac.jp

金沢大学 がん進展制御研究所 教授 松本 邦夫

TEL：076-264-6745 E-mail：kmatsu@staff.kanazawa-u.ac.jp

（報道に関すること）

東京大学 大学院理学系研究科・理学部

特任専門職員 武田加奈子、准教授・広報室副室長 横山広美

TEL：03-5841-8856 E-mail：kouhou@adm.s.u-tokyo.ac.jp

金沢大学 総務部広報室 寺口浩史

TEL：076-264-5024 E-mail：koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

8. 用語解説：

（注1）特殊ペプチド：通常のペプチドとは異なり、大環状骨格やDアミノ酸を含んだペプチドのことを指す。特殊ペプチドは、タンパク質の分解酵素（プロテアーゼ）に耐性を持ち、薬として用いることに適している。

(注2) RaPID ディスプレイ法：菅裕明教授が開発した特殊ペプチドの薬剤候補を探索するツール。RaPIDはRandom Nonstandard Peptides Integrated Discoveryの略。

(注3) 受容体型チロシンキナーゼタンパク質：細胞膜上に存在する、受容体タンパク質の一種。相手となるタンパク質（Metタンパク質の場合はHGFタンパク質）と結合することで、チロシンキナーゼと呼ばれる部位が活性化され、細胞内のさまざまなシグナルを制御する。

9. 添付資料：

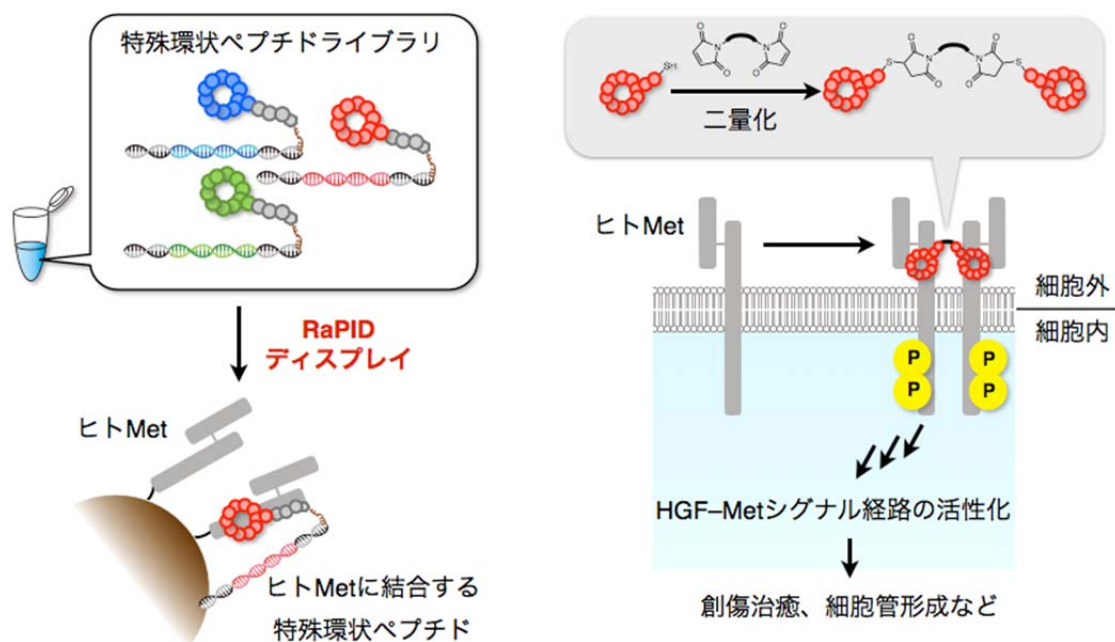


図1 本研究の概要。RaPID ディスプレイ法を用いることで、ヒトのMetタンパク質のみ（選択的）に結合する特殊環状ペプチドを取得した（左）。取得したペプチドを二量化することで、HGF-Metシグナル経路を活性化し、ヒト細胞の形態変化を引き起こすような特殊環状ペプチドダイマーを開発した。



図 2 ヒトの正常細胞が形成する微小管状構造。HGF や特殊環状ペプチドダイマーなどの活性化剤を加えない場合、細胞は微小管状構造を形成しない（左）。活性化剤としてヒト HGF を加えると、細胞は微小管状の構造を形成する（中）。本研究で開発した特殊環状ペプチドダイマーを加えると、ヒト HGF と同様に微小管状の形成を促進した（右）。