

# AL10 高機能性ペプチドミメティクスの開発と環状生理活性ペプチドの分子認識機構解明への応用

## Development of Highly Functionalized Peptidomimetics and the Application to Bioactive Cyclic Peptides

大石 真也 (Shinya OISHI)

京都大学大学院薬学研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University)

生体機能をつかさどるさまざまな生体分子のうち、単位分子の多量体からなるペプチドやオリゴヌクレオチドは、生物活性の点で魅力的であるにも関わらず、低い経口吸収性等の理由により医薬品およびそのリード化合物として敬遠されることが多かった。しかしながら、サイトカインや抗体をはじめとする近年のバイオ医薬の成功や製剤技術の著しい進歩により、分子サイズがタンパク質と小分子化合物の中間に位置するペプチド性化合物の価値が見直されつつある。我々は、ペプチド全体の構造の自由度が小さく、コンフォメーションの制御や構造解析が比較的容易な数残基からなる環状ペプチドに着目し、その構造上の特徴を利用したペプチドライブラリーやペプチドの構造を精密に制御するミメティクスの応用により、新規リガンドの創製を展開した。

環状ペプチドのコンフォメーションは、環構造全体を調節する環化部位・環化様式と、構成するアミノ酸の立体配置を含むペプチド主鎖骨格上の修飾基により影響を受け、これにより、活性発現に関与するアミノ酸側鎖の配向の制限を可能にする。また、環状ペプチド中では、通常トランス配座をとるペプチド結合が、構造上の制約によりしばしばシス配座で存在することが報告されている。我々は、こうした環状ペプチドの構造特性と機能・生物活性に関わる分子認識を理解するためのツールとして、ペプチド結合の平面性を模倣しつつおおよび二面角に一定の配座の制限を付与するジペプチド等価体や、ペプチドの二次構造と側鎖の配向を同時に制御するアミノ酸等価体を開発し、一般的なペプチド固相合成法に応用可能な誘導体の合成法を確立した。さらに、インテグリンをはじめとする癌に関連する分子標的に作用を示すペプチドへ応用し、アミノ酸の *N*-メチル化をはじめとする主鎖骨格上の微細な化学修飾に伴うペプチドの環状構造と活性の制御に関わる種々の知見を得た。本講演では、ペプチドミメティクスのデザイン・合成とこれらを活用した構造活性相関研究の成果について紹介する。

本研究を行うにあたり、ご指導を賜りました京都大学大学院薬学研究科 藤井信孝教授、米国国立がん研究所 Terrence R. Burke 博士、並びに、共同研究者の皆様に深く感謝申し上げます。