

ストレプトアビジンに結合・解離する有機小分子の探索と構造展開

河野 萌¹, ○寺井 琢也¹, 杉山 成², 岡部 隆義³, 長野 哲雄³, 浦野 泰照^{1,4}
(¹東大院薬, ²阪大院理, ³東大創薬オープンイノベーションセ, ⁴東大院医)

【目的】ストレプトアビジン-ビオチン複合体($K_d = 10^{-13}$ M)は、生体関連分子の検出や固定化、単離などに幅広く利用されている。しかしこのアフィニティーは非常に強く、一度生じた結合を解離させるには過激な条件が必要である。従って、結合を適度に弱めることを目指したストレプトアビジン変異体の開発が行われているが、ビオチン側の誘導體や代替物に関する報告例は少ない。そこで本研究では、化合物ライブラリーを利用してビオチンとは全く異なる骨格を持つストレプトアビジン結合分子を探索し、構造修飾により最適化することで、温和な条件で解離可能な新規ストレプトアビジン結合分子の開発を目指す。

【方法・結果】昨年度年会において我々は、蛍光偏光を指標にした High-Throughput Screening 系の構築およびその系を利用した約 16 万化合物のスクリーニングの結果を報告した。結合性試験、濃度依存性試験、および SPR (Surface Plasmon Resonance) を利用した高次評価の結果、ビオチンとはまったく異なる骨格を有し解離定数が $10^{-4} \sim 10^{-6}$ M オーダーの 6 化合物を得ていた。これらの化合物はいずれもストレプトアビジンと素早く結合・解離したが、その結合様式については不明であり、またそのアフィニティーは実用化には十分ではなかった。そこで本年度は、まずストレプトアビジンと代表的な化合物との共結晶を取得し、X 線結晶構造解析によって結合様式の詳細を明らかにした。またその知見をもとに構造類似体を設計・合成し、構造変化によるアフィニティーへの影響を検討した。その結果、解離定数が 1 μ M 程度の新規リガンドの開発に成功した。現在は構造をさらに最適化することで、研究ツールとして実用可能な有機小分子の開発を目指している。