

23PO-am007

鏡像スクリーニングを指向した TIGIT タンパク質の合成研究

○青木 啓輔¹, 佐々木 順平¹, 井貫 晋輔¹, 大野 浩章¹, 大石 真也¹ (京大院薬)

【目的】 T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT) は、様々な腫瘍組織に浸潤する CD8 陽性 T 細胞に発現しており、CD155 との結合により T 細胞の働きを抑制する。このため、TIGIT/CD155 結合阻害剤は、PD-1/PD-L1 相互作用阻害剤と同様の働きをする新たな免疫チェックポイント阻害剤となることが期待される。我々は、天然物の鏡像異性体の仮想的な生物活性評価を可能にする鏡像スクリーニング¹⁾ による TIGIT/CD155 結合阻害剤の探索を目指して、TIGIT 細胞外ドメイン (TIGIT²²⁻¹⁴¹) の化学合成法の確立に向けた検討を行った。

【方法・結果】 TIGIT²²⁻¹⁴¹ を 3 つのセグメント (N-, M-, C-セグメント) に分け、それぞれのセグメントを Fmoc 固相合成法により合成した。N-セグメント及び M-セグメントは難溶性であったが、Dbz リンカーを介して溶解性を向上させるペプチド配列を組み込むことによりこの問題を解決し、逆相 HPLC 精製によって目的物を得た。N-セグメントと M-セグメント間の native chemical ligation (NCL) により得られた N+M セグメントは、逆相 HPLC による精製が困難であったため、NCL 前後の分子サイズの違いによる種々の精製法を検討した。このうち、サイズ排除クロマトグラフィーを利用した精製において最も良好な結果が得られ、N+M セグメントの単離が可能となった。続いて、N+M セグメントと C セグメント間の NCL を行い、同様の手法で精製を行うことで、目的の TIGIT²²⁻¹⁴¹ の化学合成に成功した。現在、より効率的な精製条件の設定とフォールディング条件の検討を行っており、これらの結果についても併せて報告する予定である。

1) Noguchi, T.; Ohno, H.; Oishi, S.; Fujii, N. *et al. Chem. Commun.* **2016**, 52, 7653.