

小型バイオ医薬品創薬を支援するリサーチツール

低親和性ペプチドを高親和性タンパク質に変える分子創製技術

国際公開番号
WO2014/103203
(国際公開日：2014.7.3)

研究ユニット：

バイオメディカル研究部門

適用分野：

- バイオ医薬品開発
- 検査診断薬開発
- 研究試薬開発

関連情報：

- 参考文献

H. Watanabe *et al.*: *J. Biol. Chem.*, 289, 3394 (2014).

Patent Information のページでは、産総研所有の特許で技術移転可能な案件をもとに紹介しています。産総研の保有する特許等のなかにご興味のある技術がありましたら、知的財産部技術移転室までご連絡なくご相談下さい。

知的財産部技術移転室

〒305-8568

つくば市梅園 1-1-1

つくば中央第2

TEL：029-862-6158

FAX：029-862-6159

E-mail：aist-tlo-ml@aist.go.jp

目的と効果

この発明は、がん抗原などの標的に対して高い親和性と特異性を示す小型の人工タンパク質を創製する技術です。25～60アミノ酸からなる短いポリペプチドでありながら安定な立体構造を形成する能力を付与できるので、安価な製造と高い標的識別能を両立させることが可能です。抗体代替分子創製技術の一つに相当します。この発明の特徴は、あたかも粘土細工のように部分を段階的に組み上げていくことで、低親和性ペプチドを高親和性タンパク質に変化させる点です。バイオ医薬品や検査診断薬開発のためのリサーチツールとしての活用を想定しています。

技術の概要

抗体代替分子へのアプローチの一つに、天然に存在するタンパク質の分子表面に低親和性のペプチドを“移植”して抗体様の機能を発揮させる方法があります(図1左)。分子グラフティング法と呼ばれるこの方法では、利用するタンパク質骨格の選択が重要です。適切な骨格を選択できないと、目指す高親和性タンパク質を得ることができません。これに対し、今回開発したアダプティブアセンブリ法では、事前にタンパク質骨格を選択する必要がありません(図1右)。まず、低親

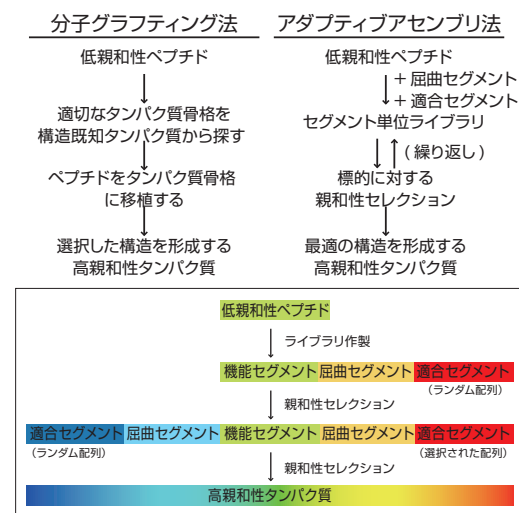


図1 アダプティブアセンブリ法の概要

従来法(左)とこの発明(右)のコンセプト比較、および作業工程の例(下)

和性のペプチドに、U字型の構造を自発的に形成する屈曲セグメントとランダムアミノ酸配列からなる適合セグメントを連結したポリペプチドライブラリを用意します。次いで、進化分子工学の技術(たとえばファージディスプレイなど)を利用して標的に対する親和性セクションを行います(図1下)。セグメント単位の伸長と親和性セクションを複数回繰り返すことで、低親和性ペプチドを活性型コンフォメーションに固定することができる最適のタンパク質骨格をみつらえることができます(図2)。

発明者からのメッセージ

世界の医薬品売上高ランキングを見ると、バイオ医薬品がトップ10のうちの7品目を占めています(2012年)。また、上位50品目に占めるバイオ医薬品の売上比率も39%にまで増加しています。この成長を牽引しているのが抗体医薬品です。しかし、抗体は約150kDaの巨大分子であるため問題も多いのです。そこで現在、次の世代にむけた低分子量バイオ医薬品の開発が注目されています。この発明が創薬基盤技術として活用され、新たな医薬品誕生の契機となることを期待しています。

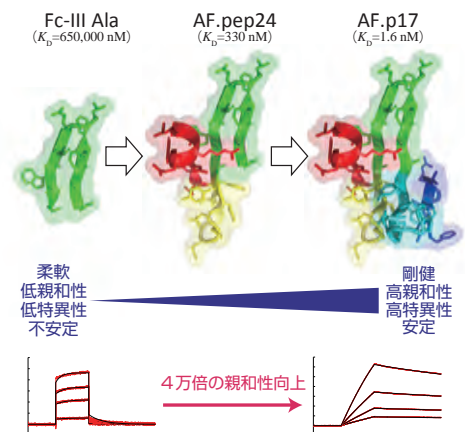


図2 アダプティブアセンブリ法で作製した小型人工タンパク質

標的に対して低い親和性を示すペプチド(Fc-III Ala)を起点に2段階の伸長/選択工程を行い、親和性が約4万倍向上した小型人工タンパク質AF.p17(54アミノ酸)の創製に成功した。X線結晶構造解析より、付加した屈曲セグメントと適合セグメントが機能セグメントのコンフォメーションを活性型に固定していることが証明された。