

研究課題別研究評価

1. 研究課題名： 生体高分子の自己組織化と分子進化

2. 研究者名： 三原 久和

3. 研究のねらい：

生体高分子の「分子進化」は、生物誕生や生物進化と関連し、我々の究極の研究目標の一つとなっている。シンプルな構造で「自己組織化能」や「自己複製能」を有する分子は、生命の起源において重要なはたらきをしていたと考えられる。生体高分子の分子進化の秘密を探ることにより、新たな分子の性質を見つけだし、新たな「分子設計」技術へと発展させることを目指した。本研究においては、とくに「プレ生命ポリマー」の候補の一つとして、ポリペプチドに焦点を絞り、ペプチド組織化集合体の形と分子進化との関連性の追求から、新規の「自己組織化能」や「自己複製能」を有する分子システムの構築を目的とした。

4. 研究結果及び自己評価：

(1) ペプチドアミロイドの自己組織化と自己複製（論文 5,6,7、総説 2 編）

狂牛病やヤコブ病として有名なプリオン病や老人性痴呆症のアルツハイマー病などの原因となるアミロイドタンパク質の自己組織化能に着目し、アミロイドタンパク質をモデル化した繊維状集合体を構築した。ペプチドアミロイド繊維は、シートが3次的に組織化した集合体である。数多くのタンパク質が試験管中においてアミロイド繊維集合体を形成することが知られており、アミロイド繊維化現象は、ポリペプチド共通の原始的性質と捉えることができる。本研究では、種々の設計タンパク質を化学合成し、アミロイド繊維の自己組織化における、相補的分子認識機構を明らかにした。またこの自己組織化能を利用し、自己複製能を有するポリペプチドの設計に発展させた。さらに配列相補的な組織化機構に基づきアミロイド繊維形成を阻害する系の構築にも成功した。本成果は、アミロイド病の阻害剤や診断法開発に応用可能である。

(2) 核酸塩基と複合化したペプチドの自己組織化と自己複製（論文 3 および 1 報投稿中）

DNA の核酸塩基と複合化したヘリックスペプチドを設計・合成し、それらの自己認識能に基づいた自己複製系の構築に成功した。DNA や RNA の 1 次元相補的認識と異なり、タンパク質における認識は立体構造も含めて複数のアミノ酸が関わった複雑なものであり、立体構造と認識の特異性・相補性を同時に設計することは難しい。そこで、本研究においては、核酸塩基を側鎖にもつアミノ酸を合成し、核酸の相補的認識機能を複合化したペプチド群の設計を行った。核酸塩基を側鎖に有するポリペプチドは、プレ生命ポリマー候補の一つである。核酸塩基をポリペプチド立体構造中に適切に配置することで、立体構造と相補的認識を組み合わせた新たな機能分子デザインが可能となった。設計したコイルドコイルペプチド上での核酸塩基間認識を用いて、ヘリックス構造の相補的自己組織化系を確立した。またこの相補的認識機構を利用した自己複製触媒系の構築にも成功した。本システムは、Peptide Chain Reaction (PCR)と呼ぶことができ、新規触媒設計に有用である。

5. 領域総括の見解：

蛋白質の集合体形成能は、生体構造構築に必須であるばかりでなく、狂牛病にみられるプリオンによる異常繊維形成にも関与する。本研究で、この異常繊維構造形成の規則（アミノ酸配列）を見出し、阻害系を明らかにした。プリオン病で、本研究で発見された阻害系の効果がテストされるのを期待したい。本研究では、10 篇もの論文が国際誌に発表され、たいへん生産的でこれからの発展が楽しみである。

6 . 主な論文等 :

外部発表 71 件 (論文 22 件, 総説 2 件, 特許 2 件, 口頭発表 : 国際会議 14 件, 国内会議 28 件, 取材 3 件) とくにさきがけ研究を代表する論文

(1) 原著論文

- 1 T. Takahashi, K. Hamasaki, I. Kumagai, A. Ueno, H. Mihara, " Design of a Nucleobase- Conjugated Peptide that Recognizes HIV-1 RRE IIB RNA with High Affinity and Specificity" , Chem.Commun., 349-350 (2000)
- 2 I. Kumagai, T. Takahashi, K. Hamasaki, A. Ueno, H. Mihara, " Construction of HIV Rev Peptides Containing Peptide Nucleic Acid that Bind HIV RRE IIB RNA" , Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 377-379 (2000)
- 3 S. Matsumura, A. Ueno, H. Mihara, " Peptides with Nucleobase Moieties as a Stabilizing Factor for a Two-Stranded α -Helix " , Chem.Commun., 1615-1616 (2000)
- 4 M. Takahashi, A. Ueno, H. Mihara, "Peptide Design Based on an Antibody Complementarity-Determining Region (CDR): Construction of Porphyrin-Binding Peptides and Their Affinity Maturation by a Combinatorial Method, " Chem. Eur. J., 6, 3196-3203 (2000)
- 5 Y. Takahashi, T. Yamashita, A. Ueno, H. Mihara, "Construction of Peptides that Undergo Structural Transition from α -Helix to β -Sheet and Amyloid Fibril Formation by the Introduction of N-Terminal Hydrophobic Amino Acids " , Tetrahedron, 56, 7011-7018 (2000)
- 6 Y. Takahashi, A. Ueno, H. Mihara, " Mutational Analysis of Designed Peptides that Undergo Structural Transition from α -Helix to β -Sheet and Amyloid Fibril Formation" , Structure, 8, 915-925 (2000)
- 7 Y. Takahashi, A. Ueno, H. Mihara, " Heterogeneous Assembly of Complementary Peptide Pairs into Amyloid Fibrils with Structural Transition from α -Helix to β -Sheet " , ChemBioChem, 2001, 75-79 (2001)
- 8 T. Takahashi, K. Hamasaki, A. Ueno, H. Mhara, " Construction of Peptides with Nucleobase Amino Acids: Design and Synthesis of the Nucleobase-Conjugated Peptides Derived from HIV-1 Rev and their Binding Properties to HIV-1 RRE RNA " , Bioorg. Med. Chem., 9, 991-1000 (2001)
- 9 I. Kumagai, T. Takahashi, K. Hamasaki, A. Ueno, H. Mihara, " HIV Rev Peptides Conjugated with Peptide Nucleic Acids and Their Efficient Binding to RRE RNA " , Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 1169-1172 (2001)
- 10 M. Sakamoto, A. Ueno, H. Mihara, " Multi -Peptide-Metalloporphyrin Assembly on a Dendrimer Template and Photoinduced Electron Transfer Based on the Dendrimer Structure " , Chem. Eur. J., 7, 2449-2458 (2001)

(2) 総説

- 1 H. Mihara, Y. Takahashi, " Self-Assembly of Polypeptides into Amyloid Fibrils with Structural Transitions " , Trans. Material Res. Soc. Jpn., 26, 473-478 (2001)
- 2 三原久和, " ポリペプチドの立体構造転移とアミロイド繊維への自己組織化" , 機能材料, 21(10), 11-17 (2001)

(3) 特許

- 1 三原久和, 熊谷一郎, " レトロウイルスの発現調節蛋白質の修飾体及びその改質法" , 特願 2000-260644 号, 平成 12 年
- 2 三原久和, 小幡谷育夫, " ヘムを結合したペプチド, それを用いた酸化触媒" , 特願 2000-267093 号, 平成 12 年

(4) 国際学会招待講演 3 件、 国内学会 招待・依頼講演 6 件、取材等 2 件