

2023 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

横尾 英知

京都府立医科大学 大学院医学研究科
客員講師

ナノ粒子型タンパク質分解誘導剤の活用

研究成果の概要

生体内のタンパク質を分解してその機能を抑制するタンパク質分解誘導剤は、創薬モダリティや基礎生命科学分野における研究ツールとして期待されている。タンパク質分解誘導剤の一つである PROTAC は、ユビキチンリガーゼ (E3) リガンドおよび標的タンパク質リガンドをリンカーを介して結合したキメラ分子であり、ユビキチン・プロテアソームシステムを利用して任意のタンパク質を分解する。しかし、細胞内送達へ適した物性を有していないことや、利用可能な E3 が少ない課題がある。これらの克服を目指して PROTAC をナノ粒子化し、E3 の機能を補うことができる核酸を送達するナノ粒子型 PROTAC の開発を目指す。

本年度は、PROTAC の開発に利用される E3 リガンドを基に、カチオン性アミノ酸等のペプチド配列を組み合わせることで、mRNA を効率的に送達するペプチドキャリアを開発した。さらに、mRNA とナノ粒子を形成する PROTAC ヘンドソーム脱出配列を導入することで、mRNA の導入機能を向上できることを示した。また、核酸とナノ粒子を形成するカチオン性ペプチドヘオリゴサルコシンを導入することで、ナノ粒子の凝集を抑制し、核酸のデリバリー効率を向上できることを明らかにした (*ACS Biomater. Sci. Eng.*, **10**, 890-896 (2024))。さらなる高機能化に向け、これまでに開発したペプチドに併用可能なペプチドの二次構造制御技術の検討に取り組み、L-アミノ酸、D-アミノ酸を組み合わせを評価した (*Chem. Pharm. Bull.*, **72**, 149-154 (2024), *ACS Omega*, **8**, 44106-44111 (2023))。本技術はデリバリー効率の向上や E3 を外挿するナノ粒子型 PROTAC への展開が期待される。今後、見出したモデル標的 (*Bioorganic Chemistry*, **145**, 107204, (2024).) を含めて評価を進める。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Yokoo, H.* Dirisala, A. Uchida, S. Oba, M.* Oligosarcosine-modified arginine-rich peptide carriers for intracellular plasmid DNA delivery, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **10**, 890-896 (2024)
- 2) Hirano, M. Yokoo, H.* Ohoka, N. Ito, T. Misawa, T. Oba, M. Inoue, T. Demizu, Y.* Rational design of amphipathic antimicrobial peptides with alternating L-/D-amino acids that form helical structures, *Chem. Pharm. Bull.*, **72**, 149-154 (2024).
- 3) Ito, T. Yokoo, H. Kato, T.* Doi, M. Demizu, Y.* Sculpting secondary structure of a cyclic peptide: conformational analysis of a cyclic hexapeptide containing a combination of L-Leu, D-Leu and Aib residues, *ACS Omega*, **8**, 44106-44111 (2023).
- 4) Yokoo, H.[#] Tsuji, G.[#] Inoue, T. Naito, M. Demizu, Y.* Ohoka, N.* Expansion of targeted degradation by Gilteritinib-warheaded PROTACs to ALK fusion proteins, *Bioorganic Chemistry*, **145**, 107204, (2024).