

日本－フランス 国際共同研究「分子技術」 平成 28 年度 年次報告書	
研究課題名（和文）	ハイブリッド 3 次元構造体の創製分子技術
研究課題名（英文）	Molecular technologies for hybrid folded architectures
日本側研究代表者氏名	菅 裕明
所属・役職	東京大学大学院理学系研究科・教授
研究期間	平成 26 年 12 月 1 日 ~ 平成 30 年 3 月 31 日

1. 日本側の研究実施体制

ワークパッケージ	全ての計画研究において、実施体制は同じ	
氏名	所属機関・部局・役職	役割
菅 裕明	東京大学・大学院理学系研究科・教授	研究全体の責任者、総括的な研究指導
Rogers Joseph	東京大学・大学院理学系研究科・博士研究員	研究チームのリーダー、各研究の全体の推進

2. 日本側研究チームの研究目標及び計画概要

平成 28 年度は、前年度に引き続き、フランスチームとの連携において下記の分業を行い、提案研究をできる限り計画に沿った形で進める。ただし、前年度から遅れが出ている研究計画においては、継続的な研究を進める。なお (F) および (J) は、各フランス、日本チームの役割を示す。

- ・フォールダマーに結合するペプチドの探索と創出

本計画は、平成 27 年度に 1 種類のフォールダマーについては、結合する特殊ペプチド

の探索に成功した。一方、フランス・日本各チームでそのフォールダマー特異性について検討をしている中、別のフォールダマーに対する特殊ペプチドも獲得して比較すべきとの結論に至り、本計画は平成 28 年度も継続的に進めることにした。

- ・ハイドロキシアパタイト（HA）あるいはコラーゲン（CL）に結合するペプチドの探索と創出

- ・フォールダマーおよび HA あるいは CL に結合するハイブリッド型 3 次元構造体の創出とその自己会合体の解析

上記 2 項目の計画は、平成 27 年度中に開始する予定であったが、「フォールダマーを開始に用いたペプチドの翻訳合成検討と機能性ハイブリッド構造体の探索と創出」の研究が想定以上に進展し、実験条件検討等の研究が必要となったため、人手の問題から後倒しすることにした。なお、この研究についての遅れは他の計画に直接的な大きな問題は起こさない。平成 28 年度にはこれを開始する予定である。

- ・フォールダマーを開始に用いたペプチドの翻訳合成検討と機能性ハイブリッド構造体の探索と創出

平成 27 年度に大きな進展があった研究であり、平成 28 年度にかけて機能製ハイブリッド構造体の探索を開始する予定である。特にフォールダマーを含んだ特殊環状ペプチドは極めて重要な構造体であり、それを組み込んだタンパク質リガンドのセレクションが可能か検討を開始する。

- ・モノマーの翻訳伸長に関する検討

本研究は極めて挑戦的な研究で、本研究の科学的知見の最高値になる。平成 28 年度に本計画は開始する。

3. 日本側研究チームの実施概要

本研究計画では、CNRS・Ivan Huc 博士の研究グループと東大・菅裕明博士の研究グループが、日仏共同研究チームをつくることで、これまでの常識を破る 3 次元構造体を創製する分子技術を開発する。前者のグループは、フォールダマーと呼ばれる極めて安定なヘリックス構造、すなわち剛直性を付与した 3 次元人工分子の創製技術と実績をもつ。一方、後者のグループは、世界屈指の技術、翻訳系を用いた大環状特殊ペプチドを合成する技術をもち、これまでも薬剤探索に大きな成功をもたらした。この日仏共同研究チームは、両研究者の技術を斬新に融合し、構造の剛直性と柔軟性を併せ持った全く概念の新しい機能性 3 次元構造体を創出する分子技術を開発する。

上記の全体計画をもとに、平成 28 年度では下記の 3 つについて日本チームで検討を進めた。

目的 1：機能性ハイブリッド型フォールダマー・ペプチドの段階的創出分子技術

フランスチームで合成され送られてきた 2 種類のフォールダマーに結合する特殊環状ペプチドの探索を日本チームが行い、目的の化合物を発見し、その配列を明らかにした。これらについては詳細な結合活性評価と構造解析のため、フランスチームに送付した。

目的 2：機能性ハイブリッド型フォールダマー・ペプチドの単段階創出分子技術

フランスチームが合成した 2～4 mer のフォールダマーをフレキシザイムを用いて tRNA にチャージし、翻訳の開始を検討した。その結果、ある種のフォールダマーに関しては 4mer の長さでも翻訳の開始が可能であり、フォールダマー・ペプチドハイブリッド構造体の合成が達成された。

目的 3：フォールダマー構成モノマーの翻訳伸長に関する検討と機能性分子の探索と創出

フランスチームが合成したフォールダマー構成モノマーをフレキシザイムで伸長 tRNA にチャージし、それらがペプチド鎖に取り込まれるか検証した。本目的は、ハイリスク研究と計画当初から位置付けられていたが、これまでの検討の結果、試みた 2 種類のモノマーでは伸長反応は起きていない。平成 29 年度に検討を継続することとした。