

キーワード

ペプチド、タンパク質、酵素、化学修飾

Peptide, Protein, Enzyme, Chemical modification

研究内容

当研究グループでは生物有機化学を基盤とする生体分子、生命システムの制御技術を発展させ、環境、エネルギー問題の解決や医療応用へと繋げる基礎技術の開発を目指して研究している。

生体分子にはタンパク質、DNA や RNA などの核酸、糖鎖などが含まれるが、生命という長い進化の過程を経て、非常に高度な機能、精密な構造を有している。例えば、生体内での化学反応を加速する触媒である酵素は、合成分子触媒では困難な化学変換を生体内という温和な条件で円滑に進行させている。また、DNA の二重らせん構造などの高度な分子認識は、生体分子の複雑な凹凸構造が精密に噛み合うことで達成されている。このように生体分子は魅力的な機能、構造を有している一方で、生命活動の維持のための機能に特化しており、化学工業などの用途に必ずしも合致しない頑固な面も有している。

その一方で、化学によって創造される合成分子は周期表のあらゆる元素を選択可能であり、自由な分子設計が可能である。当研究グループでは、生体分子と合成分子を組み合わせ、双方の長所を合わせ持つ機能性分子系の開発を目指している。生体分子の中でも、特に生体内の機能の担い手であるタンパク質や、その部分構造であるペプチドを中心に、化学者の視点で新規機能の発現を目指して研究をしている。タンパク質やペプチドはアミノ酸が構造単位であるが、アミノ基とカルボキシ基の連結によって構成される向きの規定が容易な高分子である。また、アミノ酸の多様な側鎖官能基は、容易に選択的な化学修飾が可能であり、糖や核酸などの他の生体分子との連動も可能という、異分野融合も容易という魅力的な分子群である。当研究グループでは化学合成ペプチドを用いたタンパク質の機能改変や、合成ペプチドを用いた生体模倣機能発現など、生物有機化学に立脚した研究を行っている。

[1] ペプチド・合成小分子を用いた天然酵素の用途拡大技術の開発

酵素の有効活用は低環境負荷の化学変換を推し

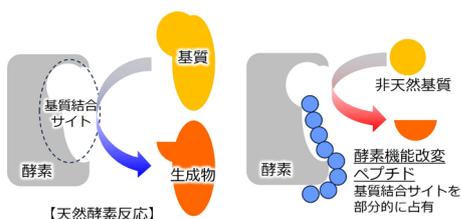


図 1. 酵素機能改変ペプチドの概念図

進め、持続可能な社会を構築へと貢献出来ることを期待されている。しかし、多くの天然の酵素は「鍵と鍵穴」の関係に例えられるように、特定の天然化合物の変換しか対応出来ず、また、現在までに膨大な数の酵素の存在が明らかとなってきているが、その中には特殊環境の微生物が有する酵素など、必ずしも利用しやすい酵素の数は多くなく、目的の化合物を変換可能な酵素を天然酵素の中から選ぶことは容易ではない。

そこで本研究では、これまでに汎用的に用いられてきた酵素を化学の視点での「repurposing (別の目的のために再利用)」を目指している。生物学的な新規酵素の発見と、本研究の既存酵素の用途拡大の両者が酵素の利活用の両輪となり、エネルギー・環境等の諸問題の解決への強い推進力になることを期待している。具体的には酵素の反応特性を決めている基質結合ポケットに結合するペプチドの開発 (図 1) や、活性中心付近への選択的な化学修飾等を検討している。

[2] 非酵素タンパク質を土台にした人工酵素開発

上記と合わせて、非酵素タンパク質を土台にした人工酵素開発も検討している。タンパク質には化学反応を触媒する酵素以外にも電子伝達やシグナル伝達、細胞骨格など、様々な機能、構造を有するのが膨大に存在している。その中には表面の複雑な凹凸で別のタンパク質と相互作用するものも多い。近年、疾病に関連するタンパク質の相互作用界面の凹凸に対して、環状ペプチドなどの中分子でブロックする中分子創薬が盛んに研究されている。本研究ではペプチド性の中分子を単なる「阻害剤」としてではなく、触媒機能を導入することで、非酵素タンパク質の凹凸を利用した人工酵素の機能付与を目指している (図 2)。これにより、タンパク質の中の一部である酵素以外の様々なタンパク質を酵素として利用可能になり、低環境負荷の化学変換技術の発展への貢献が期待される。

中分子阻害剤を基にした
酵素活性中心導入技術
環状ペプチド骨格に化学合成した
人工補酵素を導入した
「酵素機能付加ペプチド」を開発し
蛋白質界面の凹みを反応場とする



図 2. 酵素機能付加ペプチドの概念図

最近の業績

- [1] S. Ariyasu, K. Yonemura, C. Kasai, Y. Aiba, H. Onoda, Y. Shisaka, H. Sugimoto, T. Tosha, M. Kubo, T. Kamachi, K. Yoshizawa, O. Shoji, “Catalytic Oxidation of Methane by Wild-Type Cytochrome P450BM3 with Chemically Evolved Decoy Molecules”, *ACS Catal.* **2023**, *13*, 8613-8623

■ 科学研究費 基盤研究 (C) (令和3-5年度 330万円) .