

oligo(β -Lys) 修飾による

機能性低分子化合物の生体膜透過性改善

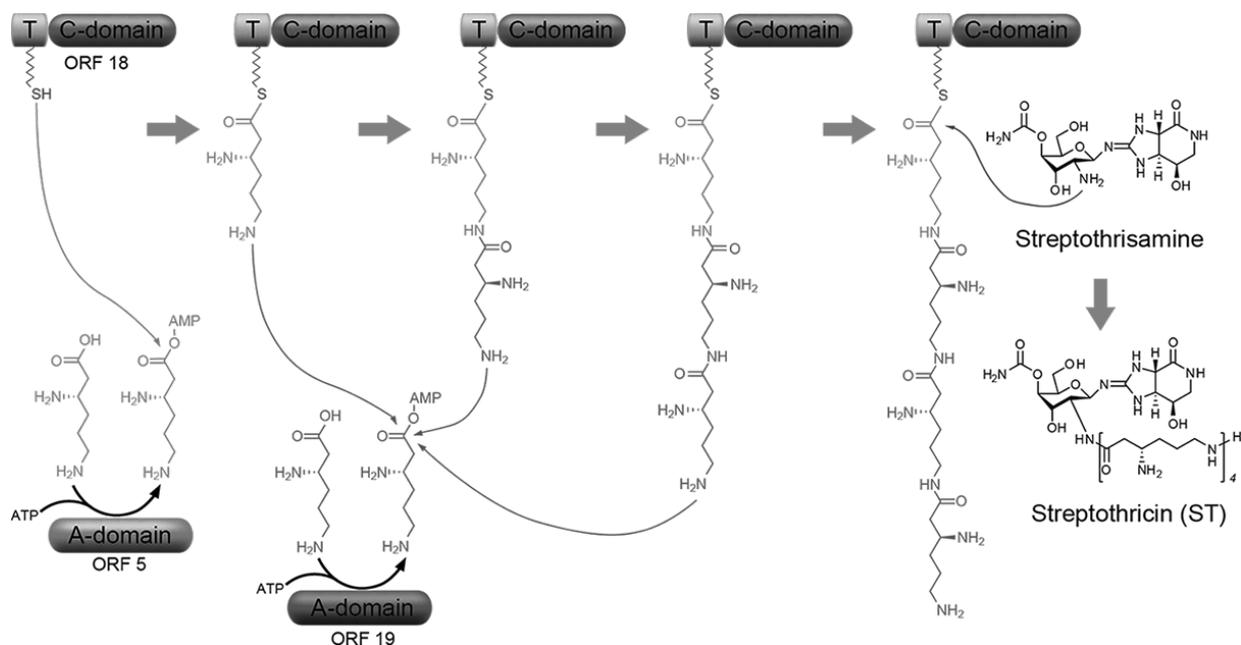
福井県立大学大学院 生物資源学研究科 濱野 吉十

【略歴】

1996年3月 西東京科学大学（現 帝京科学大学）・理工学部・バイオサイエンス学科 卒業
1998年3月 富山県立大学大学院・工学研究科・生物工学専攻・博士前期課程 修了
2002年3月 富山県立大学大学院・工学研究科・生物工学専攻・博士後期課程 修了
博士（工学）取得
1998年4月 （株）サノフィ 臨床開発部
2002年4月 The University of Arizona, College of Pharmacy 博士研究員
2003年10月 福井県立大学・生物資源学部 助手
2007年4月 同上 助教
2008年4月 同上 講師
2011年4月 福井県立大学大学院・生物資源学研究科 准教授
2015年4月 同上 教授

抗生物質 streptothricin の oligo(β -Lys) 側鎖を合成する新規ペプチド合成酵素

放線菌によって生産される streptothricin (ST) は、幅広い抗菌スペクトルを有する強力な抗生物質であり、その化学構造に 1 残基の β -lysine (β -Lys) あるいは 2~7 残基の β -lysine peptide [oligo(β -Lys)] を有している^{1,2)}。ST は、抗菌活性だけでなく真核生物においても生育阻害活性を示すことから医薬品として利用されておらず、oligo(β -Lys) 側鎖が長いほど、その生理活性



は強い。我々はこれまでに、ST の β -Lys および oligo(β -Lys)側鎖が3つの非リボソームペプチド合成酵素 (NRPS) によって生合成されることを報告している³⁾。単独型の adenylation (A)-domain である Orf5 と Orf19 は、両者とも β -Lys をアデニル化によって活性化するが、Orf5 によって活性化された β -Lys だけが Orf18 の thiolation (T)-domain にローディングされる。興味深いことに、Orf19 によって活性化された β -Lys は、Orf18 の T-domain に結合した状態で進行する oligo(β -Lys) 合成の伸長基質として直接使われ、そのペプチド合成反応は Orf19 が直接触媒する極めて興味深いメカニズムであった。これまでに様々な NRPS の A-domain が報告されているが、基質のアデニル化 (活性化) だけでなく、それを直接基質として利用しペプチド結合をも合成できる A-domain は初めての例である。

今後の展望 : ST 合成酵素を利用した化合物の oligo(β -Lys) 修飾による生体膜透過性改善

病原菌やガン細胞における薬物排出機能の亢進は、治療薬物への耐性につながる。薬物である機能性低分子化合物の生体膜透過性を改善できれば、この耐性機構を回避できるだけでなく、耐性により利用できなくなった機能性低分子の再利用および生理活性の増強が期待できる。生体膜透過性を改善するための一般的な戦略は、化合物の疎水化である。しかし、その反面生じる水溶性の低下は、予期しない副作用の出現や製剤調製の複雑化など新たな問題を生む。化合物の水溶性を担保しながら生体膜透過性を確保することは、創薬研究の重要なファクターとなっており、生体膜透過性と水溶性を一挙に改善させる新しい化学修飾技術を開発できれば、現在の創薬スピードを加速させることができる。

そこで我々は、抗生物質 ST の oligo(β -Lys)側鎖に着目した。ST は、タンパク質合成を阻害することで抗菌活性や動物細胞の生育を阻害し、oligo(β -Lys)側鎖が長いほどその生理活性は強い。その作用点が細胞内のリボソームであることを考えると、ポリカチオン性の oligo(β -Lys)側鎖が ST の優れた生体膜透過性とリボソームへの送達に重要であると推測される。そこで本研究では、oligo(β -Lys)側鎖の生体膜透過性への効果を検証するとともに、上述した oligo(β -Lys)の生合成酵素 (新規ペプチド合成酵素) を利用した薬物の oligo(β -Lys)修飾技術の開発に挑戦したい。

参考文献

- 1) Waksman, S. A. *J. Bacteriol.* 1943, 46, 299.
- 2) Ji, Z.; Wang, M.; Zhang, J.; Wei, S.; Wu, W. *J. Antibiot. (Tokyo)* 2007, 60, 739
- 3) Maruyama, C.; Toyoda, J.; Kato, Y.; Izumikawa, M.; Takagi, M.; Shin-ya, K.; Katano, H.; Utagawa, T.; Hamano, Y. *Nat. Chem. Biol.* 2012, 8, 791.