

研究区分		特定共同研究
研究課題		RaPIDシステムを用いた HGF-Met 系制御の特殊ペプチド創製研究
研究代表者	所属・職名・氏名	東京大学大学院理学研究科・教授・菅 裕明
研究分担者	所属・職名・氏名	東京大学大学院理学研究科・助教・加藤敬行
	所属・職名・氏名	東京大学大学院理学研究科・大学院生・伊藤健一郎
受入担当教員	職名・氏名	教授・松本邦夫
【研究目的】	<p>画期的医薬の1つであるシクロスポリンに代表される特殊ペプチドは、高い生体内安定性と生理活性をもつ。私達は特殊ペプチドを高効率・着実に取得する中核技術 RaPID システム (Random Peptide Integrated Discovery system) を独自に確立した。一方、HGF とその Met 受容体系は肝臓の再生に代表される組織の再生・保護を支えるとともに、がんの浸潤転移、薬剤耐性に関与する。Met 受容体を活性化するのは再生を促す医薬、HGF-Met 系を阻害するのはがん転移・薬剤耐性を克服する抗がん剤候補と考えられる。本研究では、RaPID システムを用いて HGF-Met 系を活性化する特殊ペプチドによる小分子人工増殖因子の創製を目的とした。</p>	
【研究内容・成果】	<ol style="list-style-type: none"> 1. ヒト Met/HGF 受容体細胞外領域に高親和性に結合する環状ペプチドを取得するため、Met 細胞外-Fc タンパク質をビーズに固相化し、RaPID システムによって、Met 細胞外に結合する環状ペプチドを複数取得した。 2. 取得した環状ペプチドは、いずれも Met 細胞外領域に極めて高い親和性 ($K_d = 0.9 \sim 3 \text{ nM}$) と特異性で結合したが、HGF によって引き起こされる Met 受容体活性化に対して、阻害作用は認められなかった。 3. Met 結合環状ペプチドを短鎖の PEG で架橋することによって、Met 活性化/チロシンリン酸化能を有する環状ペプチドダイマーが得られた。RTK アレイによって本環状ペプチドダイマーの特異性を調べた結果、環状ペプチドダイマーは Met 受容体を選択的に活性化した。さらに Met 活性化環状ペプチドダイマーが HGF-Met 系に特徴的な複数の生物活性を発揮するかどうかを、HGF との比較において調べた結果、ダイマー化環状ペプチドは、Met チロシンリン酸化、細胞遊走、3-D 形態形成、血管内皮細胞の増殖促進、正常角化細胞の <i>in vitro</i> wound healing アッセイなど、複数のアッセイ系において、HGF とほぼ同等の強い生物活性を発揮した。ダイマー化環状ペプチドは Met 細胞外に選択的に結合するとともに、Met 受容体の安定 2 量体化を引き起こすことによって、HGF と comparable な生物活性を発揮すると考えられる(下図)。 4. 現在、筋萎縮性側索硬化症などを対象に組換え HGF タンパク質の臨床試験が進められ、再生を促す医薬になると考えられる。一方、本研究において、HGF に置き換える可能性をもつ小分子の人工 HGF の創製に成功した。将来、小分子人工 HGF として医療への応用が考慮される。 5. 成果を論文として投稿し、現在審査中である。 	
【成果等】	【主な論文発表】	Ito K, Sakai K, Suzuki Y, Hatta T, Natsume T, Matsumoto M, Suga H. Artificial human Met agonists based on macrocycle scaffolds. Nature Communications, in review.
	【学会発表】	伊藤健一郎、鈴木芳典、松本邦夫、菅裕明: 肝細胞増殖因子受容体 c-Met を活性化させるチオエーテル大環状ペプチドの開発。日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会。2013 年 6 月 20 日(東京)
	【その他特筆事項】	なし

