

**研究紹介：新規ペプチドアダプターを選択する「安定型リボソームディスプレイ法」の開発****和田 章**

生命現象の根幹であるセントラルドグマ「遺伝情報(DNA)→転写(RNA)→翻訳(Protein)」により誕生したタンパク質・酵素は、分子の進化サイクル「変異→自然淘汰→増殖」を経ることで、独自の立体構造と多様な生体機能を獲得してきた。それゆえ、この生命分子の創造と進化のプロセスを、試験管内で自在に再現することができれば、目的に適った分子認識機能・物質変換機能を獲得した人工ペプチド・人工タンパク質の創製が可能となるであろう。

近年、標的分子に対する結合特異性を有するペプチドを人工的に創出するため「ファージディスプレイ法」が開発された。この手法では、ペプチドの多様性集団(ライブラリー)をコードした外来遺伝子をファージ内に導入し、外部表面のコート蛋白質に提示させる。そして、標的分子に対して特異的に結合するペプチドを提示したファージのみを選別する戦略を取る。しかし、ファージの大腸菌への低い感染効率、高頻度の偽陽性検出、ライブラリーサイズの制限など、生細胞を利用するために生じる多くの問題は未だ解決されていない。

そこで、本研究では、上記の問題に制約されない無細胞タンパク質翻訳系を利用した試験管内ペプチド選択法として「安定型リボソームディスプレイ法」の新規開発に取り組んだ。この新たな手法では、20種類のアミノ酸でランダム化した人工ペプチドライブラリーをリボソーム上に固定化した「ペプチド-リボソーム-mRNA 複合体」を安定に形成させた後、それらを“対応付け分子”として選択操作に利用する点に特徴がある。つまり、“標的分子に結合するペプチドを提示している複合体”だけを指定条件において選択し、そこから回収した mRNA の配列情報を解析するだけで、標的分子に特異的に結合する特殊ペプチド(ペプチドアダプター)を同定することができる。実際、この「安定型リボソームディスプレイ法」を利用して、“蛋白質・金属錯体・金属材料・低分子化合物”を標的分子として結合する新規ペプチドアダプターの選択に成功している。さらに、本手法を応用すれば、アレルギー疾患・自己免疫疾患・各種ガン・感染症の原因分子である“蛋白質・酵素・受容体・ウイルス”などに対して特異的に結合し、それらの機能を効果的に阻害する「ペプチドアダプター阻害剤」の創出も可能となる。

今回の発表では、目的・用途に対応した各種「安定型リボソームディスプレイ法」の開発と共に、新規ペプチドアダプターの機能解析に焦点を絞って紹介する。