

特殊ペプチド創薬の開拓とイノベーション

Pioneering of Nonstandard Peptide Therapeutics and Innovation



薬剤開発の主軸は長らく低分子化合物(分子量約 500 Da)であった。しかし今世紀に入り、抗体医薬品(分子量約 150000 Da)を中心とする高分子医薬品が開発され大きな成功を収めると、新しい種類の標的分子薬剤、いわゆる「新モダリティ」の開発にも期待が高まった。菅裕明氏は、こうした言葉や概念が一般化する以前から、低分子や高分子とは一線を画す分子の開発に着手し、以下に述べる「特殊ペプチド創薬」の概念を提唱した。

1. フレキシザイムの開発

菅氏の業績は、独創的な人工 RNA 酵素「フレキシザイム」の開発に始まる。フレキシザイムは、トランスファー RNA (tRNA) にアミノ酸をアシル化する機能を持つリボザイムであり、「フレキシブル」と「リボザイム」を組み合わせた造語である。この酵素はタンパク質性アミノ酸のみならず、非タンパク質性アミノ酸をほぼ制限なく tRNA の 3' 末端にアシル化できるため、それらの分子を遺伝暗号表に容易に書き込むことを可能にした。この技術は無細胞ペプチド翻訳合成系「FIT システム」(Flexible In-vitro Translation) に応用することで、従来はペプチド鎖に導入困難であった多様な外来アミノ酸を含むペプチドを、鋳型 mRNA から試験管内で合成することに成功した。この成果により、菅氏は 2013 年に日本化学会学術賞「RNA 触媒および翻訳複合系を用いた擬天然物ペプチドの合成」を受賞している。

2. 特殊ペプチド創薬の開拓とイノベーション

その後、菅氏は擬天然物ペプチド翻訳合成手法を基盤として、特殊環状ペプチド(分子量 1500~3000 Da)の薬剤探索法の開発へと研究を展開した。1 兆種類を超える特殊環状ペプチドライブラリーから、標的タンパク質に極めて高い結合力を示す分子を短時間かつ高成功率で発見できるプラットフォーム技術「RaPID システム」(Random nonstandard Peptides Integrated Discovery)を確立したのである。これは、フレキシザイムによる遺伝暗号リプログラミングと mRNA ディスプレイを組み合わせた技術であり、さらにチオエーテル結合による自発的環状化戦略を導入することで完成した。結果として、従来は創薬が困難であった標的に対して特殊ペプチド薬剤を発見することが可能となり、特殊ペプチド創薬の新たな道を切り拓いた。現在、環状ペプチド合成はペプチド研究の中心的テーマとなっているが、その潮流を生み出したのは菅氏の研究であり、そのインパクトは計りしれない。

さらに、これらの技術をライセンスして 2006 年に創業されたスタートアップ企業「ペプチドリーム社」は、2008 年頃から世界の製

薬企業と共同研究を展開し、創薬企業として社会実装を進めた。同社は東証マザーズ市場を経て東証一部(現プライム市場)に上場を果たし、菅氏の RaPID 技術(商業名 PDPS)は世界 10 社以上の大手製薬企業にサブライセンスされ、特殊ペプチド薬剤探索に広く活用されている。菅氏の業績は、突出した基礎研究からイノベーションに至るまで幅広く、日本化学会に所属する研究者のロールモデルといえる。

3. 擬天然物創薬とネオバイオロジクス創薬への展開

近年、菅氏は特殊ペプチド創薬の概念をさらに拡張し、新モダリティの開発にも取り組んでいる。天然物には、アゾール環やジヒドロアラニン骨格をもつ RiPPs (Ribosomally synthesized and Post-translationally modified Peptides) が存在する。これらの骨格は遺伝暗号リプログラミングを用いても直接ペプチド鎖に導入できない。そこで菅氏は、RiPPs の 1 つであるラクタゾール A (LazA) に着目し、その生合成に関与するセリン・スレオニン・システイン修飾酵素を FIT システムと組み合わせることで、RiPPs のワンポット試験管内合成を達成した。さらに RaPID システムに組み込むことで、LazA 配列をランダム化したライブラリーから新たな活性種「擬天然物」を創出する技術を確認した。この技術はまだ萌芽段階にあるが、今後の擬天然物創薬に大きな期待が寄せられている。

また菅氏は、特殊環状ペプチドと標的タンパク質との相互作用解析において、多くの事例でファーマコフォアとなる内部配列のみが作用点となることを明らかにした。環状化の起点となるチオエーテル結合は直接的な結合には寄与しないが、環状化そのものは高結合活性の発揮に不可欠である。このファーマコフォア配列をタンパク質のループ部位に挿入すると、擬環状構造を形成し標的への結合力を維持できることが示された。すなわち、RaPID システムで得られた環状ペプチド配列を用いてタンパク質をエンジニアリングすることで、新たな結合機能を容易に付加できる画期的技術となったのである。菅氏はこの技術から生み出されるタンパク質群を「ネオバイオロジクス」と命名し、抗体、アルブミン、ユビキチン、キャプシドなどのエンジニアリングに応用している。「ネオバイオロジクス創薬」の展開にも大きな期待が寄せられている。

以上のように、菅氏は中分子創薬の最前線に立ち、特殊ペプチド創薬の分野を切り拓いてきた。近年はさらに擬天然物創薬やネオバイオロジクス創薬といった新たな領域にも挑戦し、その独創的かつ先駆的な研究成果は、日本化学会賞に値するものと認められた。