



# 細胞内タンパク質間相互作用 阻害剤の設計戦略

## 立体構造情報に基づく中分子設計と今後の展望

横峰真琳 Marin YOKOMINE

細胞内のタンパク質間相互作用 (PPI) 阻害剤の開発においては、中分子が注目されている。代表的な中分子であるペプチドは、結合親和性や生体内安定性、細胞膜透過性が低いという課題がある。これらの課題を克服するため、ペプチドの立体構造の安定化や、剛直な足場中分子を用いた分子設計が行われてきた。本稿では、これらの中分子 PPI 阻害剤の設計戦略と今後の展望について紹介する。

### はじめに

生体内では様々なタンパク質間相互作用 (protein-protein interaction; PPI) が細胞機能を制御している。このような PPI を制御できる PPI 阻害剤は、分子レベルでの生命現象の理解や、がんや神経変性疾患をはじめとする病気の治療につながる。しかし、PPI 界面は一般に広く平坦であるため、細胞膜を透過できる低分子医薬品では、PPI の制御は困難である。一方で、分子サイズの大きいバイオ医薬品では PPI の制御は可能だが、膜透過性が低く、細胞内の PPI を標的とすることは難しい<sup>1)</sup>。このような背景から、細胞内 PPI 阻害剤の開発においては、両者の長所を合わせ持つ、中程度の分子サイズであるペプチド等の中分子が注目されてきた。

中分子 PPI 阻害剤の開発において最も直接的なアプローチは、PPI 界面の一方のタンパク質に由来するペプチド配列を基盤として、相手タンパク質に競合的に結合する分子を設計することである。しかし多くの場合、PPI 界面に対応するペプチド配列をそのまま用いるだけでは十分な結合親和性は得られない。また、プロテアーゼによる分解に起因する生体内安定性の低さや、膜透過性が不十分であることも課題となっている。本稿では、このような課題を克服するために提案

されてきた中分子 PPI 阻害剤の設計戦略について紹介する。

### ペプチドの二次構造の安定化に基づく PPI 阻害剤設計

短いペプチドの結合親和性が低い要因は、一般に立体構造が柔軟で、元のタンパク質における二次構造を維持できないためである。そこで、短いペプチドの二次構造を安定化させる様々な戦略が提案されてきた。側鎖の架橋によりペプチドの  $\alpha$ -ヘリックス構造を安定化する「ステーブル」ペプチドはその代表例である (図 1)。さらに、ステーブルペプチドは立体構造の安定化や疎水性の架橋モチーフの導入により、生体内安定性や細胞膜透過性の向上が見られることも多く、現在でも  $\alpha$ -ヘリックス性ペプチドの創薬戦略の 1 つである<sup>2)</sup>。

一方で、これらの手法はペプチドの二次構造を基盤としており、適用可能な PPI の種類には限界がある。また、生体内安定性や細胞膜透過性が向上するとはいえ、依然として不十分な場合も多い。そこで、PPI 界面の立体構造情報を活用した阻害剤設計も行われてきた。

### 立体構造情報に基づく剛直な足場中分子を用いた PPI 阻害剤設計戦略の確立と展開

PPI 界面には通常、「ホットスポット」と呼ばれる、

よこみね・まりん  
京都大学大学院理学研究科化学専攻 助教  
〔経歴〕2025年東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻博士後期課程修了、博士(工学)。同年4月より現職。〔専門〕生体関連化学、ペプチド、ペプチド。〔趣味〕漫画、グッズ収集、運動。  
E-mail: yokomine.marin.8r@kyoto-u.ac.jp

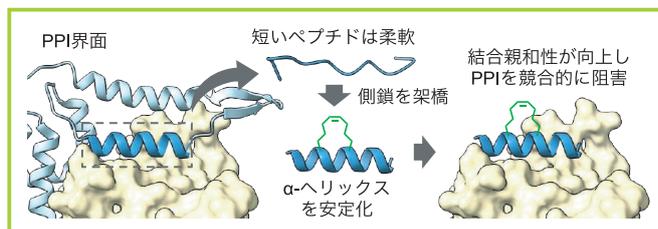


図 1  $\alpha$ -ヘリックス構造を安定化するステーブルペプチド

結合親和性に大きく寄与するアミノ酸残基が存在する。よって、足場骨格となる剛直な中分子を用いて、立体構造情報を基にこれらホットスポットの距離や配向を模倣して提示することで、一方のタンパク質に競合的に結合するPPI阻害剤を設計できると考えられる。また、膜透過を妨げる主要要因である主鎖のアミド水素を持たないような、天然のペプチドとは大きく異なる足場中分子を用いることで、生体内安定性や膜透過性も担保される。実際に2001年、A. D. Hamiltonらはterphenyl骨格を用いて、 $\alpha$ -ヘリックス上の3つのホットスポットを模倣したPPI阻害剤の設計に成功した。これにより、剛直な足場中分子を用いた構造情報に基づくPPI阻害剤設計の有用性が示された(図2)<sup>3)</sup>。

Terphenyl骨格は $\alpha$ -ヘリックス上のホットスポットの空間配置を再現できる一方で、合成経路が比較的複雑で誘導体の展開に制約があることや、水溶性の低さが課題となっていた。その後、ペプチド同様、固相合成が可能で、水溶性も向上した、ウレア結合やアミド結合でユニットを連結させた剛直な足場中分子が開発され、細胞で活性を示すPPI阻害剤が報告されてきた<sup>5)</sup>。

さらに最近、複数の異なる立体構造をとる剛直なユニットを組み合わせることで、多様な足場構造を実現した例が報告されている。これにより、標的PPIのホットスポットの空間配置に最適な足場中分子の設計が可能となり、 $\alpha$ -ヘリックスに限らず、多様な界面構造のPPIを標的とできるようになった(図3)<sup>6,7)</sup>。

しかし、これらの設計には相互作用するタンパク質の複合体の立体構造情報が必要となる。そのため、これまで標的は、X線結晶構造解析などにより立体構造

が実験的に解明されたPPIに限られていた。

### 高精度なタンパク質立体構造予測手法の開発による中分子PPI阻害剤設計の展望

近年では、2021年に公開されたAlphaFold2<sup>8)</sup>をはじめとする高精度なタンパク質立体構造予測手法の登場により、実験的には立体構造が未解明なタンパク質に対しても構造情報に基づく阻害剤設計が可能になりつつある。実際に、すでに低分子では、AlphaFold2の予測構造に基づきリガンド設計が試みられているが、予測構造ではタンパク質の状態変化や水分子や金属イオン等を考慮できず、そのまま用いることは困難であることが指摘されている<sup>9,10)</sup>。こうした課題に対し、2024年にタンパク質と低分子、金属イオン等の複合体の構造予測も可能なAlphaFold3も公開された<sup>11)</sup>。今後、予測構造からホットスポットの空間配置を抽出することで、実験的な立体構造がないPPIに対しても、剛直な足場中分子を用いた阻害剤設計が可能となるだろう。

### おわりに

細胞内PPIを制御可能な分子として中分子が期待されるが、ペプチドは結合親和性に加え、生体内安定性や膜透過性の低さが課題となっている。本稿では詳細は割愛したが、ペプチドの立体構造を安定化させる手法では、進化工学的スクリーニングにより、標的に高い結合親和性を示すペプチドが得られている。一方で、ペプチドであることに起因する生体内安定性や膜透過性の課題は依然として残ることが多い。これに対し、剛直な足場中分子を用いる設計戦略は、高い生体内安定性や膜透過性を示す点で有望である。立体構造情報への依存は課題であるものの、構造予測技術の発展により、標的とできるPPIの幅が広がると期待される。

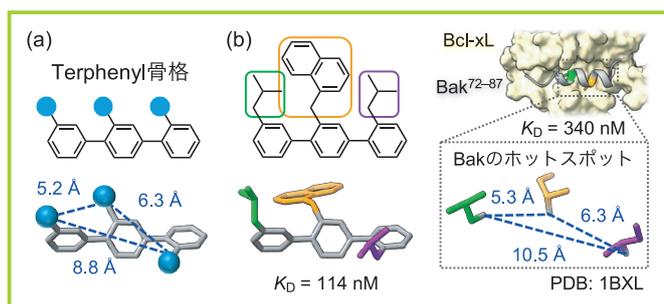


図2 (a) Terphenyl骨格の化学構造と立体構造<sup>3)</sup>および (b) terphenyl骨格を足場としたBcl-xL-Bakの阻害剤設計<sup>4)</sup>

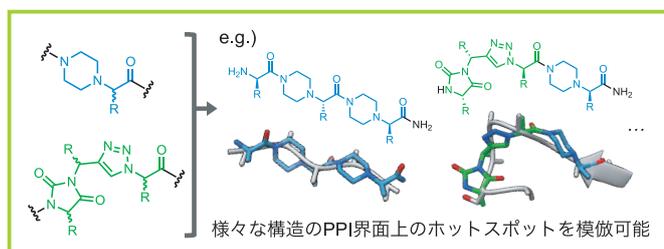


図3 多様な立体構造を実現した足場中分子の例<sup>6)</sup>

- 1) H. Lu, Q. Zhou, J. He, Z. Jiang, C. Peng, R. Tong, J. Shi, *Signal. Transduct. Target. Ther.* **2020**, *5*, 213.
- 2) H. Wang, R. S. Dawber, P. Zhang, M. Walko, A. J. Wilson, X. Wang, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5977.
- 3) B. P. Orner, J. T. Ernst, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5382.
- 4) O. Kutzki, H. S. Park, J. T. Ernst, B. P. Orner, H. Yin, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11838.
- 5) V. Azzarito, K. Long, N. S. Murphy, A. J. Wilson, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 161.
- 6) M. Arancillo, C. Lin, K. Burgess, *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 12925.
- 7) J. Morimoto, M. Yokomine, Y. Shiratori, T. Ueda, T. Nakamura, K. Takaba, S. Maki-Yonekura, K. Umezawa, K. Miyanishi, Y. Fukuda, T. Watanabe, M. Suga, A. Inayoshi, T. Yoshida, W. Mizukami, K. Takeuchi, K. Yonekura, E. Nakamura, S. Sando, *Chem. Sci.* **2025**, *16*, 10512.
- 8) J. Jumper et al., *Nature* **2021**, *596*, 583.
- 9) F. Wong, A. Krishnan, E. J. Zheng, H. Stärk, A. L. Manson, A. M. Earl, T. Jaakkola, J. J. Collins, *Mol. Syst. Biol.* **2022**, *18*, e11081.
- 10) V. Scardino, J. I. D. Filippo, C. N. Cavasotto, *iScience* **2023**, *26*, 105920.
- 11) J. Abramson et al., *Nature* **2024**, *630*, 493.