

# 医薬シースとしての特異的結合性ペプチド（ペプチドアプタマー）の開発

## Development of Highly-Specific Binding Peptides (Peptide Aptamers) Used for Drug Seeds

西垣功一<sup>1\*</sup>、坂井貴文<sup>1</sup>、根本直人<sup>1</sup>、足立明人<sup>1</sup>、内田秀和<sup>1</sup>、長谷川有貴<sup>1</sup>、相田拓洋<sup>1</sup>、  
上野真吾<sup>1</sup>、二上雅恵<sup>1</sup>、北村幸一郎<sup>1,2</sup>、Biyani, Madhu<sup>1</sup>、山本健二<sup>3</sup>、川久保友世<sup>3</sup>、  
安河内篤<sup>3</sup>、崎村建司<sup>4</sup>、阿部学<sup>4</sup>、堀田優子<sup>4</sup>、後藤仁志<sup>5</sup>、富田幹夫<sup>6</sup>、富永達矢<sup>7</sup>、  
仲島日出男<sup>7</sup>、三浦健寿<sup>8</sup>、林友二郎<sup>8</sup>、久木崎重成<sup>9</sup>、澁谷昌樹<sup>9</sup>、武居修<sup>9</sup>、高山喜好<sup>10</sup>、  
滝澤里美<sup>10</sup>、大瀬琢人<sup>11</sup>

Koichi Nishigaki<sup>1</sup>, Takafumi Sakai<sup>1</sup>, Naoto Nemoto<sup>1</sup>, Akihito Adachi<sup>1</sup>, Hidekazu Uchida<sup>1</sup>, Yuki Hasegawa<sup>1</sup>, Takuyo Aita<sup>1</sup>, Shingo Ueno<sup>1</sup>, Masae Futakami<sup>1</sup>, Koichiro Kitamura<sup>1,2</sup>, Madhu Biyani<sup>1</sup>, Kenji Yamamoto<sup>3</sup>, Tomoyo Kawakubo<sup>3</sup>, Atsushi Agouchi<sup>3</sup>, Kenji Sakimura<sup>4</sup>, Manabu Abe<sup>4</sup>, Yuko Hotta<sup>4</sup>, Hitoshi Goto<sup>4</sup>, Mikio Tomida<sup>6</sup>, Tatsuya Tominaga<sup>7</sup>, Hideo Nakajima<sup>7</sup>, Kenjyu Miura<sup>8</sup>, Tomojiro Hayashi<sup>8</sup>, Shigenari Kukizaki<sup>9</sup>, Masaki Shibuya<sup>9</sup>, Osamu Takei<sup>9</sup>, Kiyoshi Takayama<sup>10</sup>, Satomi Takizawa<sup>10</sup>, Takuto Ose<sup>11</sup>

<sup>1</sup> 埼玉大学理工学研究科 Graduate School of Science and Technology, Saitama University

<sup>2</sup> ジェナシス(株) Janusys Corporation, <sup>3</sup> 九州大学 Kyushu University, <sup>4</sup> 新潟大学 Niigata University,

<sup>5</sup> 豊橋技術科学大学 Toyohashi University of Technology, <sup>6</sup> 埼玉県立がんセンター Reserch Institute for Crinical Oncology, Saitama Cancer Center, <sup>7</sup> 埼玉県産業技術総合センター Saitama Industrial Technology Center,

<sup>8</sup> アスピオファーマ(株) Asubio Pharma Co., LTD., <sup>9</sup> (株) ライフテック LifeTech Corporation, <sup>10</sup> (株) エヌビー健康研究所 NB Health Laboratory Co., Ltd., <sup>11</sup> (株) エンプラス Enplas Corporation

### Abstract

The Saitama Prefecture-led City-Area Project (Saitama Mid-zone) supported by MEXT during June 2007-March 2010 has been finished. Herein, we report on the result of Theme 2 (Peptide Aptamer Research), which fortunately ended in finding of novel functional peptides.

**Key Words:** Peptide aptamer, in vitro evolution, drug seeds

### はじめに

文部科学省産学連携共同研究促進事業「都市エリア(埼玉圏央)」の3年目(最終年度)としての本年度、テーマ2(「ペプチドアプタマー開

発」)の研究グループとして、その研究成果全体を別途、報告した(「平成21年度都市エリア(埼玉圏央)事業最終成果報告書」)。ここでは、テーマ2の内、本学の研究者・報告者(西垣)が直接関係したものに限定して、報告する。

\* 〒338-8570 さいたま市桜区下大久保255  
電話：048-858-3533 FAX：048-858-3533  
Email：koichi@fms.saitama-u.ac.jp

本プロジェクトでは、3つのターゲット(「肥満に関連するグレリンの受容体」、「がんに関連するカテプシン E(CE)」、「アルツハイマー病に関わる A<sub>β</sub>」)を設定し、それぞれに作用するペプチドアプタマーの取得をめざし、最終的にそれぞれ、新規ペプチドを得た。筆者らはこの内、CE と A<sub>β</sub> に対するペプチドアプタマーの取得・展開および関係する高速分子進化技術・装置の開発を行った。

CE に関連しては、昨年までの成果(CE を阻害/活性化するペプチドアプタマー群の取得)に基づき、九州大学やジェナシス社との連携で乳がんの予後を診断する CE 検査キットを作成し、特許化した。同時に、本来の至適 pH (pH4.5) ではなく中性において CE の活性を高めるペプチドアプタマーの取得に成功し、現在、創薬シーズにむけた高機能化の段階にある。

A<sub>β</sub> に関しては、昨年度までに取得していた A<sub>β</sub> 42 の単量体に結合するアプタマー群を元に、本年度、「発達ライブラリー法」の2次ライブラリースクリーニングにより、より強く結合するアプタマーを複数取得し、それを SPR 測定で確認した。新潟大学と共同して、細胞アッセイ系を開発し、取得したアプタマーを評価し(低い有意に活性のある分子の存在)、現在、この系を後述の新型マイクロアレイ MMV を用いた「直接機能評価淘汰系 (Direct selection - by - function)」として進展中である。

最後に、本プロジェクトにおいては、「高速分子進化技術の高度化・洗練化」を行い、その成果の一つが、「発達ライブラリー法(ペプチドアプタマーの機能向上を確実にかつ高速に成し遂げる方法論)」の確立であり、また別の成果がライフテック社との共同による「MMV 型高速分子進化装置開発・実用化のためのナノリットル移送ロボットの開発」(一部、本学の「地域イノベーション支援共同研究」の支援)である。後者は、プロジェクト期間内での一号機の完成として結実し、現在、昨年10月から、新

たに採択された JST 「先端計測分析・技術開発」  
として発展中である。