

特徴の違う2種類のライブラリー製品：PPI解明探索と薬物創生

**中分子創薬を目的とするOPOBライブラリーのための2つの新規技術：
選別された1粒の環状ペプチド固定化ビーズの構造解析法と
迅速な標的候補探索を可能とするライブラリー構築法**

- ① OPOB：ゲル様ビーズ1粒上に1種だけの高純度ペプチドが固定化されたもの。バイオチップ基板の代わりにゲル様固相担体（ビーズ：水系でアッセイが可能）に捕捉分子となるペプチドを固定化
- ② OPOBライブラリーはPPI【タンパク質相互作用】の解明に有用
- ③ ジスルフィド結合で環状化、バイオアッセイ中に内因性の酵素で切断されることを防ぐためにD体のCysteineを使用
- ④ ジスルフィドは分子間でも生じるため、分子内のみでジスルフィド結合を形成させる合成法を確立
- ⑤ ペプチドの質が重要であるため、数年間をかけて基盤となる技術を開発。均一で、しかも研究の下流でスクリーニングされたビーズのアミノ酸配列解析を行う。そのため純度が鍵である。純度と均一固定化量の2点に注目し、高純度ライブラリー作製技術が完成
- ⑥ 選択された有用なリガンドは単独で標的タンパク質制御分子として活用できるだけでなく、リンカーを介した状態で選別されているため、他の機能性分子とのコンジュゲーションにも適しており、幅広い応用が期待できる。細胞の機能を制御する新規な活性により、細胞医療や再生医療などへの応用も考えられる。Tetrahedron Lett., 55, 4091-4094 (2014) = **DDSのためのペプチド・ビークルの構築**
- ⑦ 新規に開発した、部分加水分解と高分解能なMS/MSの組み合わせで解析を可能にしたが、加水分解が配列依存であることが課題：そこで**新規ケミストリーを開発**：1粒のビーズ解析でパーフェクトな配列を与えた

Sasaki, T., et.al., *Chemical Biology & Drug Design*, 00, 1-9, 2023; <https://doi.org/10.1111/cbdd.14331>

Nokihara, K., et.al., *Amino Acids*, 48, 2491-2499, 2016; <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2269-1>

Hirata, A. and Nokihara, K., *Tetrahedron Lett.* 55, 4091-4094, 2014 ;

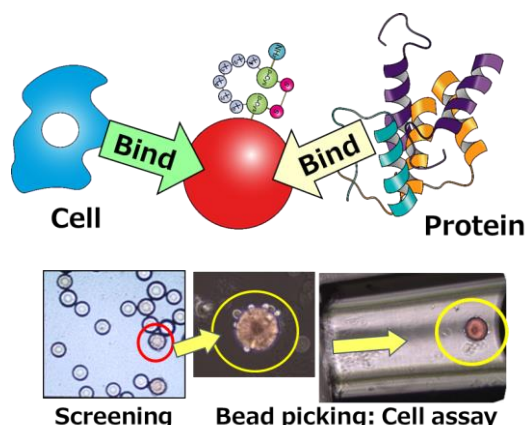
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.05.086>

成書2018 技術情報協会「ペプチド医薬品開発のためのスクリーニング・安定化・製剤化技術」, 第1章ペプチドライブラリーの構築とスクリーニング技術、10節 ペプチドビーズライブラリーを用いた標的探索：軒原清史他著

新規論文

OPOBライブラリーの特長、種類 CP240B; CP12FB

- ◆ 空間当たりの多様性の創出ではディスプレイ法の様な制約を受けない
- ◆ ビルディングブロックの選択 = 自由度が高い
- ◆ 1種類当たりの分子数 = $10^{13 \sim 14}$ (10兆～100兆)
- ◆ 1ビーズ当たり 80～100 pmol の分子コピー数
- ◆ ライブラリーの純度が検証可能、偏りが少ない
- ◆ 標的分子は未知分子にも応用可能
- ◆ 検出方法：質量分析【ハイペップ研究所で受託可能】



P/N : CP240B：天然19種非天然5種のアミノ酸で6残基をランダム化し、D-Cysにより分子内でSS環状化した約2億種類 (24⁶)のダイバーシティをもつ環状ペプチドライブラリー。ビーズ上ペプチドの配列解析法も確立し、受託解析も受ける。
選別ビーズの受託配列解析では新規手法を開発、ルーチン解析に成功した。

P/N : CP12FB 新規開発：ドラッグ候補の選択的獲得に特化したライブラリーで、ディスプレイ法の欠点を補う

ライブラリー製造の迅速化、**配列解析法の迅速化にも焦点**を当てた

共同研究開発や選別ビーズの受託解析と探索されたペプチドの受託製造も行う。

核酸対応付分子ディスプレイ法の問題点：ファージディスプレイ法やmRNAディスプレイ法で提示されるペプチドは人工的な改変を受けていてもリボソーム上での翻訳に依存しており、化学的に合成されるライブラリーと比べると空間当たりの多様性の創出では大きな制約を受け、分子が大きくなりやすく、高い水素結合形成能と多くの自由回転部位を伴いやすいペプチドリガンドは、単にバイオアベイラビリティで限界を生じやすいだけでなく、経口以外の投与方法を用いても医薬品分子としての適性を欠いている。