

研究成果報告書

研究テーマ (和文) AB		二次構造制御に基づくペプチド創薬研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of Secondary Structure-Controlled Peptides in Drug Discovery			
研究氏 代表名 者	カナ字 CC	姓) デミズ	名) ヨウスケ	研究期間 B	2019～2020年
	漢字 CB	出水	庸介	報告年度 YR	2021年
	ローマ字 CZ	Demizu	Yosuke	研究機関名	国立医薬品食品衛生研究所
研究代表者 CD 所属機関・職名		国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部長			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>低分子医薬品と抗体医薬の利点を併せ持つ新たな創薬モダリティとして、非天然型アミノ酸を含み特異的な立体構造を形成できる次世代型中分子ペプチド医薬品の開発が国内外で盛んに行われている。本研究では、代表者がこれまでに行ってきた非天然型アミノ酸の開発と含有ペプチドの二次構造制御を基盤として、『二次構造制御に基づくペプチド創薬研究』を行った。具体的には、がん細胞増殖に関わるエストロゲン受容体（乳がん細胞）に強く結合できる安定化ヘリカルペプチドを利用したタンパク質分解誘導分子の開発に成功した。以下、これらの成果について記載する。</p> <p>転写因子は様々ながんの進行に関与しており、低分子を中心とした分子標的治療薬の開発が盛んに行われている。また近年では、転写因子に結合するタンパク質-タンパク質相互作用(PPI)阻害ペプチドが新たな創薬モダリティとして注目されている。本研究では、細胞内のがん関連転写因子としてエストロゲン受容体(ER)とアンドロゲン受容体(AR)を標的としたPPI阻害剤、さらにPPI阻害ペプチドを利用したERおよびAR分解誘導剤の開発を行った。具体的には、ER/AR表面に結合できるPPIペプチドとユビキチンリガーゼに結合できるリガンドをスペーサーで繋いだキメラ分子を設計-合成し、タンパク質の分解に関わるユビキチン-プロテアソーム系(UPS)を利用したER/AR分解誘導ペプチドを設計-合成した。合成したペプチドは、ERとARのタンパク質レベルをUPS系で用量依存的に低下させることを明らかとした。</p>					
キーワード FA	中分子ペプチド	タンパク質分解誘導剤	エストロゲン受容体	PPI阻害ペプチド	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Design and synthesis of peptide-based chimeric molecules to induce degradation of the estrogen and androgen receptors							
	著者名 ^{GA}	H. Yokoo, N. Ohoka, M. Naito, Y. Demizu*	雑誌名 ^{GC}	Bioorg. Med. Chem.					
	ページ ^{GF}	115595	発行年 ^{GE}	2	0	2	0	巻号 ^{GD}	28
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}		発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Next-generation medium-sized molecular peptide drugs are being developed around the world. In this study, I conducted "Peptide drug discovery focusing on the peptide secondary structures" using several types of non-proteinogenic acids. Specifically, I have succeeded in development of peptide-based PROTAC molecules using helix-stabilized peptides that can bind strongly to estrogen receptors, which are involved in cancer cell proliferation. The following is a description of these results.

Peptide-based inducers of estrogen receptor (ER) α and androgen receptor (AR) degradations via the ubiquitin-proteasome system (UPS) were developed. The designated inducers were composed of two biologically active scaffolds: the helical peptide **PERM3**, which is an LXXLL-like mimic of the coactivator SRC-1, and various small molecules (MV1, LCL161, VH032, and POM) that bind to E3 ligases (IAPs, VHL, and cereblon, respectively), to induce ubiquitylation of nuclear receptors that bind to SRC-1. All of the synthesized chimeric E3 ligand-containing molecules induced the UPS-mediated degradation of ER α and AR. The **PERM3** peptide was applicable for the development of the ER α and AR degraders using these E3 ligands.