

鏡の国のタンパク質

佐藤 浩平

右手と左手はきわめてよく似ているが、そのままでは重ね合わせることができない。しかし、鏡に映した右手は左手とぴったり一致する。このような性質は、私たちの体を構成する生体分子でも成り立つ。アミノ酸には鏡像関係にあるL体とD体の二つが存在するが、生物はこのうち、L-アミノ酸のみを使ってタンパク質をつくりだす。一方で、D-アミノ酸から構成されるタンパク質（鏡像体タンパク質）は、自然界には存在しない。

合成化学の技術発展に伴い、鏡像体タンパク質を化学的に調製できるようになりつつある。本稿では、鏡像体タンパク質の利用法について取り上げる。

鏡像体タンパク質の利用法の一つに、ラセミタンパク質結晶構造解析法があげられる。X線結晶構造解析法は原子レベルの解像度でタンパク質三次元構造情報を与える強力な手法であるが、構造解析に適した良質なタンパク質結晶を得ることは難しく最大の課題となっている。ラセミタンパク質結晶構造解析法では、L-タンパク質と等量の鏡像体タンパク質を混合したラセミ体として結晶を成長させる。ラセミ体とすることで結晶作製の成功率が格段に向上することが報告されており、これまで結晶化は難しいと考えられてきたタンパク質に対しても成功を取めている。ラセミタンパク質結晶構造解析法の具体的な応用例およびタンパク質化学合成法については、Yanらの総説をご覧ください¹⁾。

もう一つの鏡像体タンパク質利用法として、鏡像体ファージディスプレイがあげられる。ファージディスプレイ法は、バクテリオファージのコートタンパク質に対してペプチドを遺伝子工学的に融合させることで、ファージ表面に 10^8 規模のペプチドライブラリーを提示させる技術である。この膨大なライブラリーから結合性に基づく選択を行うことで、標的タンパク質に対する高親和性ペプチドリガンドを簡便に得ることができる。ペプチド性化合物の医薬品応用に目を向けると、プロテアーゼによる分解を受けやすく生体内安定性が低いことが問題となる。一方で、D-アミノ酸からなる鏡像体ペプチドはプロテアーゼ耐性を示すため、鏡像体ペプチドリガンドの医薬品利用が期待される。ファージディスプレイにより得られるペプチドライブラリーはL体に制限されるため、直接的に鏡像体ペプチドライブラリーを構築することはできない。Schumacherらは、この課題を

解決する手法として鏡像体ファージディスプレイ法を開発した²⁾。この手法では、L-タンパク質とD-ペプチドリガンドの関係が、これら複合体の鏡像体に相当するD-タンパク質-L-ペプチドリガンド間でも同様に成り立つことを利用する。すなわち、通常ファージディスプレイで構築したL-ペプチドライブラリーから、化学合成した標的の鏡像体タンパク質と結合するL-ペプチドを選択することで、ファージ上に提示されたペプチドライブラリーを仮想的にD-ペプチドライブラリーとして扱うという手法である。Schumacherらはこの手法を適用し、c-Srcタンパク質のSH3ドメインと結合するD-ペプチドリガンドを見いだすことに成功した。この概念は天然物ライブラリーにも応用展開されており、複雑な骨格を有する天然物の鏡像体も仮想的にライブラリー構成要素として扱えることが示されている³⁾。

鏡像体タンパク質の生化学的な機能に関する研究も進められている。MiltonらはHIV-1プロテアーゼの鏡像体を化学合成し、その酵素活性を評価した⁴⁾。この結果、鏡像体酵素は本来の基質の鏡像体のみを認識することが明らかとなった。これは生体分子の相互作用においても鏡像関係が成り立つことを初めて実験的に示した例である。

また、最近Jiangらは耐熱性DNAポリメラーゼDpo4の鏡像体合成を達成した⁵⁾。合成された鏡像体Dpo4をPCRに適用したところ、L糖から成る鏡像体DNA（120塩基対）を鋳型として鏡像体DNAを複製できることが明らかとなった。この成果は、分解酵素耐性を有する鏡像体核酸医薬の開発につながるだけでなく、生命ホモキラリティーの起源を探るうえでも重要な知見となりうる。なお、彼らが合成したDpo4は全長358残基であり、2017年までに化学合成されたタンパク質で最長である。

鏡像体タンパク質を得るための唯一の方法は化学合成法であり、さらなる技術改良が望まれる。“鏡の国”がおとぎ話ではなくなる日もそう遠くないかもしれない。

- 1) Yan, B. *et al.*: *Bioorg. Med. Chem.*, **25**, 4953 (2017).
- 2) Schumacher, T. N. M. *et al.*: *Science*, **271**, 1854 (1996).
- 3) Noguchi, T. *et al.*: *Chem. Commun.*, **52**, 7653 (2016).
- 4) Milton, R. C. deL. *et al.*: *Science*, **256**, 1445 (1992).
- 5) Jiang, W. *et al.*: *Cell Discov.*, **3**, 17037 (2017).