

生理活性ペプチドハンドブックの必要性

生理活性ペプチドの研究、特に生理活性ペプチドの発見においては、1970年代の初めのLH-RH研究における松尾、有村らの貢献を端緒に、オピオイドペプチドをはじめとする神経ペプチド、ナトリウム利尿ペプチド、エンドセリン、アドレノメデュリンなど数多くの生理活性ペプチドを日本人研究者が発見してきました。1990年代後半からのヒトゲノムシーケンス解析の進行に伴い、生理活性ペプチド研究を取り巻く環境は大きく変わりました。特にGタンパク質共役型受容体(GPCR)が二千近い大遺伝子ファミリーを形成し、ペプチドなどの情報伝達物質受容体も数百以上存在する中で、リガンド未同定のオーファン受容体が多数存在することが判明し、そのリガンド探索研究が世界的ブームとなりました。武田薬品の故藤野ら、国立循環器病研究センターの寒川ら、テキサス大学(筑波大学)の柳沢らが精力的に取り組み、グレリン、オレキシン、メタスチンをはじめ数多くのペプチド性リガンドを発見しています。また、ゲノムやEST情報から推定されるタンパク配列より生成するペプチドの推測も可能となり、候補ペプチドの活性スクリーニングより、東京医科歯科大学の七里らはサリュエシンを発見しています。編集者らは、組織や細胞が作るペプチドを網羅的に解析してデータベース化(ペプチドーム・データベース)し、NERP類などを見出しています(未収録)。このように生理活性ペプチド探索法も多様化してきましたが日本人の貢献は依然として大きく、ヒトにおいて同定されている生理活性ペプチドの1/3以上は日本人研究者によると推定されます。

生理活性ペプチドは、臓器間で作用するホルモン、神経伝達に機能する神経ペプチドとしての機能が中心でしたが、新しい機能も次々と見つかってきました。アドレノメデュリンは副腎髄質細胞の分泌顆粒に蓄積、放出されるホルモンとして見出されましたが、現在では、ほぼすべての細胞が低酸素や炎症刺激に応答して産生し、抗炎症や組織保護、再生、血管新生などの機能を有することがわかってきました。グレリンは成長ホルモン分泌を促進するGHRH作用のみならず食欲増進や筋肉増強などの効果があり、末梢投与で有効であることから、がんや慢性心不全、自己免疫疾患などで引き起こされるカヘキシアに対する治療薬として期待されています(最近、GPCR作動薬が保険収載)。グレリンは分解されやすい脂肪酸エステル構造を含む唯一のペプチドですが、この不安定な構造は生体リズムの生成、過剰刺激の回避などとのトレードオフとも考えられます。また、哺乳動物にも抗菌ペプチドが30種以上存在し、自然免疫などにおいて重要と考えられます。多剤耐性菌を生みにくい性質から、医薬品応用も試みられています。このようなペプチドの新機能の発見でも、日本人研究者の貢献は大きいものがあります。

ペプチドの医薬品化における主たる課題は、投与方法と消化・分解の防止です。ペプチドは水溶液中で固定した構造をとらず消化を受けやすいため、経口投与は不可で静脈内投与方法が主体でした。また、親水性で血液脳関門を通過できないため、そのままでは中枢神経系作動薬の開発も困難です。GPCRに結合する生理活性ペプチドでは、化合物ライブラリーのスクリーニングより特異的なリガンドを見出せる場合が多く、誘導体化などにより問題点の克服が進められます。ペプチドやペプチド性誘導体を投与する必要がある場合は、経鼻投与、経肺投与などの利用が進められ、バソプレシン誘導体で広く用いられています。さらに、安定化剤や吸収促進剤を含めた経口投与方法などの開発も進められています。LH-RH誘導体のリュープリンでは、マイクロカプセル化して皮下投与することにより、6ヵ月以上の薬効維持に武田薬品が成功し、前立腺癌の治療に効果をあげています。このようなDDSの進歩によっても、生理活性ペプチドや誘導体の医薬品化は促進されつ

つあります。

ペプチドの調製法には化学合成法とリコンビナント法がありますが、化学合成法では液相法から固相法にシフトするとともに、組換え DNA 技術を用いたリコンビナント法も改良が進み、20 残基を超えるペプチドの大量合成では、価格、純度ともに後者が優位な状況となっています。一方、ペプチド誘導体の探索や合成品の至適化では、従来はペプチド合成の積み重ねでしたが、東京大学の菅らが開発した「フレキシザイム」と「翻訳合成系」を組み合わせたシステムは、様々な非天然アミノ酸を含む複雑・多様なペプチドライブラリー作成を可能とし、強力なペプチド性作動薬の探索に極めて有用で、今後のペプチド性医薬品開発に明るい展望を示しています。

生理活性ペプチドがホルモンとして機能する場合は、生体の機能制御や調節の中心物質であるため、その増減が原因となる疾患の診断マーカーとして不可欠です。インスリンやバソプレシンの血中濃度はその典型例ですが、疾患原因の究明、治療効果の評価などに多くのペプチドホルモンの濃度が測定されています。しかし、血中に存在・機能するホルモン分子の詳細解析により、従来の測定法は診断法として不十分な例も出はじめています。例えば、心不全の診断に不可欠な BNP では血中の約 2/3 が低活性の proBNP です。また、C 末端がアミド化されない不活性の Gly 型が循環するペプチドホルモンもあります。これらを踏まえて、生理活性ペプチドを用いる診断法全体で、精度向上に向けた取り組みが必要と考えられます。

以上のように、生理活性ペプチドを取りまく研究情勢や情報は、日ごとに変化、拡大、高精度化していますが、わが国ではアカデミアだけではなく企業も含めてペプチドや関連物質の研究に従事している人口は多く、かつ高い研究水準を保っているため、日本人研究者の貢献は今後も大きいと期待されます。この豊かな研究土壌をさらに発展させるには、大学院生や若手研究者に生理活性ペプチドに関する興味を持っていただくとともに、生理活性ペプチドの情報を正確に入手し、研究に活用できる環境が必要です。そのためには、生体内に存在・機能するペプチドと分子型、生理・病態生理作用を理解することが不可欠で、簡便かつ的確に情報を入手できる生理活性ペプチドハンドブックが必要と考え、本書を企画しました。生理活性ペプチドの構造・活性・生合成・代謝はペプチドごとに大きく異なるため、本ペプチドハンドブックを活用して理解を進め、研究を推進していただければ幸いです。

2022 年 6 月
編集責任者 南野直人