

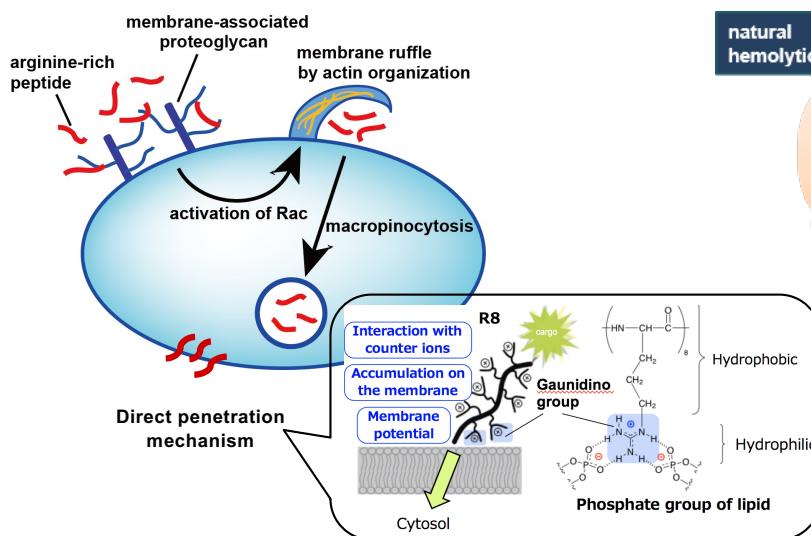
生体機能設計化研究領域の研究紹介

「化学」と「生物」の両方の視点から生体内で優れた機能を発揮する分子をデザインし、細胞への薬物の取り込み・細胞膜の構造・細胞内への情報伝達・遺伝子の発現などをコントロールするユニークな方法論の開発を目指しています。

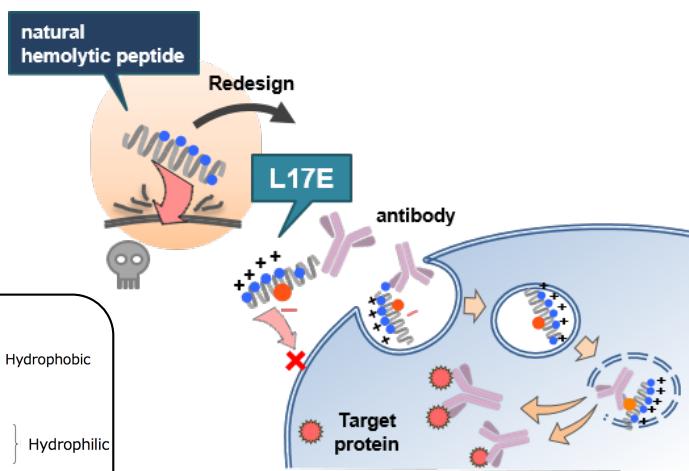
ユニークな膜相互作用ペプチドを使った細胞内送達

当研究室では、塩基性ペプチドの細胞膜透過能を利用して、タンパク質などの生理活性物質を細胞内に導入する手法の開発に取り組んできました。細胞内に導入したい物質に、このようなペプチドを連結するだけで、効率よく細胞内に取り込まれることが示され、新たな細胞内送達法として注目されています。私達は、塩基性ペプチドによる薬物の高効率な細胞内取り込みの作用機序の解明と、細胞内送達への応用研究に力を入れています。

細胞膜透過ペプチドの細胞内移行メカニズム



抗体の細胞内送達

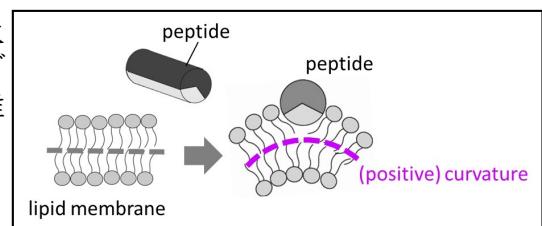


Akishiba et al. (2017) *Nat. Chem.* **9**, 751–761
Arafiles, et al. (2021) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **60**, 11928–11936
Iwata et al. (2021) *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press, 10.1002/anie.202105527

生体膜の構造変化を誘起するタンパク質・ペプチドのデザイン

細胞膜が局所的にくびれたり、融合したりする場合、膜は大きく曲がった構造をとることになり、どのようなタイミングで、どのような曲率が細胞に発生するかは、細胞の恒常性維持や増殖に非常に重要な役割を果たすと考えられます。

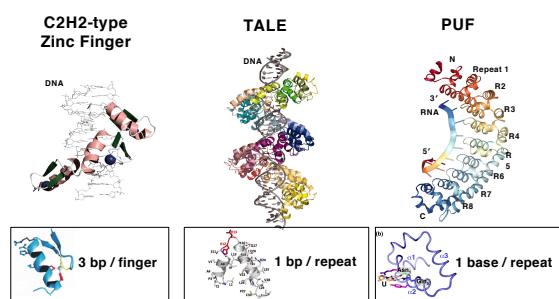
近年、この曲率誘導に様々なタンパク質やペプチドが関与していることが明らかになってきました。私達は、ペプチド・タンパク質の合成技術を活かして、曲率誘導体の作用機序の検討に取り組むと同時に、「曲率」を誘導・制御する方法論を開発しています。



Murayama et al. (2017) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **129**, 7752–7755 (2017)
Masuda et al. (2019) *Commun. Biol.*, **2**, 243 (2019)
Masuda et al. (2019) *Bioconjug. Chem.*, **31**, 1611–1615 (2020)
Kuroki et al. (2021) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **43**, 128103 (2021)

DNAやRNAに結合する人工タンパク質のデザインと遺伝子の操作

様々な遺伝子を自在に操ることができると分子ツールは、医薬応用や生命現象の解明にとって魅力的です。そのためには、膨大なゲノム中から特定の塩基配列を認識することが求められます。私たちは、天然の核酸結合タンパク質（右図）を改変して、ゲノムやRNA中の目的領域に作用する人工核酸結合タンパク質を創製しています。また、核酸の化学修飾や高次構造の検出や操作を通して、配列情報に加えて、遺伝子が持つ高次機能の解明に取り組んでいます。



Tsuji et al. (2019) *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **147**, 59–65
Shinoda et al. (2020) *Chem. Comm.*, **56**, 1365–1368