



PRESS RELEASE (2010/11/12)

世界初 化学合成したペプチドからウイルスの殻構造を組み上げることに成功
～ 新規ナノテク材料や医療材料としての応用に期待 ～

概要

九州大学、北九州市立大学の研究グループ(代表:九州大学大学院工学研究院 応用化学部門 松浦和則 准教授)は、化学合成したペプチドから約 40 nm のウイルスの殻(キャプシド)構造を組み上げることに世界で初めて成功しました。球状の植物ウイルスから遺伝子を除いた殻(キャプシド)構造は、決まった大きさのナノ空間であることから、ナノ物質の反応器や運び手として利用する研究が国内外で盛んに行われています。しかし、これまで、ウイルスのキャプシド構造を得るには、ウイルスの遺伝子をバクテリア内に導入して生産させる必要がありました。本研究では、遺伝子やバクテリアを用いない完全化学合成によって、ウイルスキャプシドを構築することに成功しました。今回、ウイルスの殻構造を簡単なペプチドから構築できたことで、様々な機能性ウイルスキャプシドを人工的に創成する道が拓けたと言えます。このペプチドからなるナノカプセルに適切な化学修飾を施すことにより、ナノ物質合成のための反応器や、医薬品の運び手、人工ワクチンを創成するための足場材料として応用できるものと期待されます。

本成果は、ドイツの国際的に著名な科学誌である「*Angewandte Chemie International Edition*(応用化学誌 国際版)」のオンライン速報版で近日中に公開されます。なお、本研究は、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業さきがけ「構造制御と機能」領域(研究総括:岡本佳男)ならびに、九州大学グローバルCOE プログラム「未来分子システム科学」(拠点リーダー:君塚信夫)の研究の一環として行われました。

背景

一般的に、植物ウイルスは、数十～百 nm 程度の球状もしくは棒状構造体であり、遺伝子の周りにタンパク質の殻(キャプシド)が自己集合してできています。球状ウイルスのキャプシドの場合、決まった数(60の倍数個)のタンパク質が正二十面体構造に集合して形成されています。球状の植物ウイルスから遺伝子を除いた殻(キャプシド)構造は、決まった大きさのナノ空間であることから、ナノ物質の反応器や運び手として利用する研究が国内外で盛んに行われています。例えば、ササゲクロロティックモットルウイルス(CCMV)に内包されている RNA を除去し、その内部空間でオキシ水酸化鉄(γ -FeOOH)ナノ粒子などのナノ物質合成に利用した例や、CCMV キャプシド内にヘテロポリ酸やタンパク質を内包した例が報告されています。これらの研究は、「出来合い(ready-made)」のウイルスキャプシドを利用したナノテクノロジー研究と言えますが、これまで、「テーラーメイド」のウイルスキャプシド構造をデザインして、化学合成により構築する戦略はありませんでした。また、これまで、ウイルスのキャプシド構造を得るには、ウイルスの遺伝子をバクテリア内に導入して生産させる必要がありましたが、これは必ずしも効率の良い方法とは言えません。もし、化学合成によってウイルスキャプシド構造が効率良く構築できれば、ナノテクノロジー分野におけるブレークスルーとなると思われていました。

一方、ウイルス構造に触発されたカプセル状超分子の構築も盛んに研究されています。例えば、有機溶媒中での相補的水素結合を利用した分子テニスボール(約 1nm)や、水中でのパラジウムイオンと配位子との配位結合を利用した超分子カプセル(約 3～5nm)が知られています。しかし、これらは天然のウイルスキャプシド(数十 nm～百 nm)よりも小さく、内包できる物質は低分子量のものに限られていました。

■内 容

本研究では、化学合成したペプチドからウイルスキャプシド構造を組み上げるために、トマトブッシースタントウイルス(TBSV)の β -アニュラス(β -Annulus) 構造に着目しました。TBSV のキャプシドは、全長 388 残基のタンパク質が 180 個集合して 33nm のカプセルとなっています。TBSV の X 線構造解析から、このウイルスキャプシドには「正十二面体の骨格構造」が存在し、その形成に関わっているのが、24 残基のペプチドからなる β -アニュラス構造と言われています。この β -アニュラス構造は三本の「手」を有する三角形構造であり、これらの「手」が互いに結びつくことで、正十二面体構造を形成すると考えられています。しかし、これまで、TBSV のキャプシドを構築するためには、 β -アニュラス構造以外のタンパク質の部分も必要であると考えられており、24 残基の β -アニュラスペプチドだけでウイルスキャプシドを構築するという発想はありませんでした。

TBSV の 24 残基 β -アニュラスペプチドを化学合成し、25°Cで水に溶かし、動的光散乱(DLS)測定、透過型電子顕微鏡(TEM)観察、放射光(Spring-8)を用いた小角 X 線散乱(SAXS)測定を行いました。その結果、約 40 nm の中空のウイルスキャプシド構造が形成されていることを明らかにしました。特に、SAXS 測定により、ペプチドの集合構造が、中身の詰まった剛体球構造ではなく、中空であることが明確に証明されました。全長 388 残基のタンパク質のうちのたった 24 残基のペプチドを用いるだけで、ウイルスと同等のナノカプセルが自発的に形成されることは、驚くべき結果です。また、 β -アニュラスペプチドの自己集合には、臨界面合濃度が存在し、25 μ M 以上の濃度でキャプシド構造を形成することや、臨界面合濃度以上では、濃度に関係なく約 40nm の粒子径を保つことがわかりました。このことは、 β -アニュラスペプチドからなるキャプシド構造が臨界面合濃度以上で熱力学的に安定であることを示しています。

■効 果

化学合成でウイルスの殻構造を作ることのメリットは、その分子設計の多用さにあります。つまり今回、ウイルスの殻構造を簡単なペプチドで構築できたことから、様々な機能性ウイルスキャプシドを人工的に創成する道が拓けたと言えます。このペプチドからなるナノカプセルに適切な化学修飾を施すことにより、ナノ物質合成のための反応器や、医薬品の運び手、人工ワクチンを創成するための足場材料としての応用が期待できます。また、天然のウイルスキャプシドの自己集合メカニズムや遺伝子内包メカニズムを解明するための化学的モデルとして、大変有用と思われる。

■今後の展開

- 1) 合成ウイルスキャプシドの詳細な構造解析や、ペプチド配列の自己集合挙動に対する効果を検討し、ウイルスキャプシド形成メカニズムを解明する。それを通して、合成ウイルスキャプシド構築のための分子設計の一般化を図る。
- 2) 化学合成したウイルスキャプシドの内部に特定の遺伝子やタンパク質を内包するため方法論の確立、ならびに、遺伝子・タンパク質医薬のデリバリー技術への応用を検討する。また、キャプシド内部空間を利用したナノ物質合成を検討する。
- 3) ウイルスキャプシドの生体毒性評価、ならびに毒性軽減のための「着せ替えウイルスキャプシド」の構築を検討する。
- 4) ウイルスキャプシドの表面への抗原提示による人工ワクチンの構築を検討する。

【掲載論文】

題名：“Self-Assembled Synthetic Viral Capsids from a 24-mer Viral Peptide Fragment”

(ウイルス由来 24 残基ペプチド断片から自己集合した合成ウイルス殻構造)

著者：Kazunori Matsuura,* Kenta Watanabe, Tsubasa Matsuzaki, Kazuo Sakurai, and Nobuo Kimizuka

雑誌名：Angewandte Chemie International Edition (出版社：WILEY-VCH, Weinheim, Germany)

DOI: 10.1002/anie.201004606

【参考図】

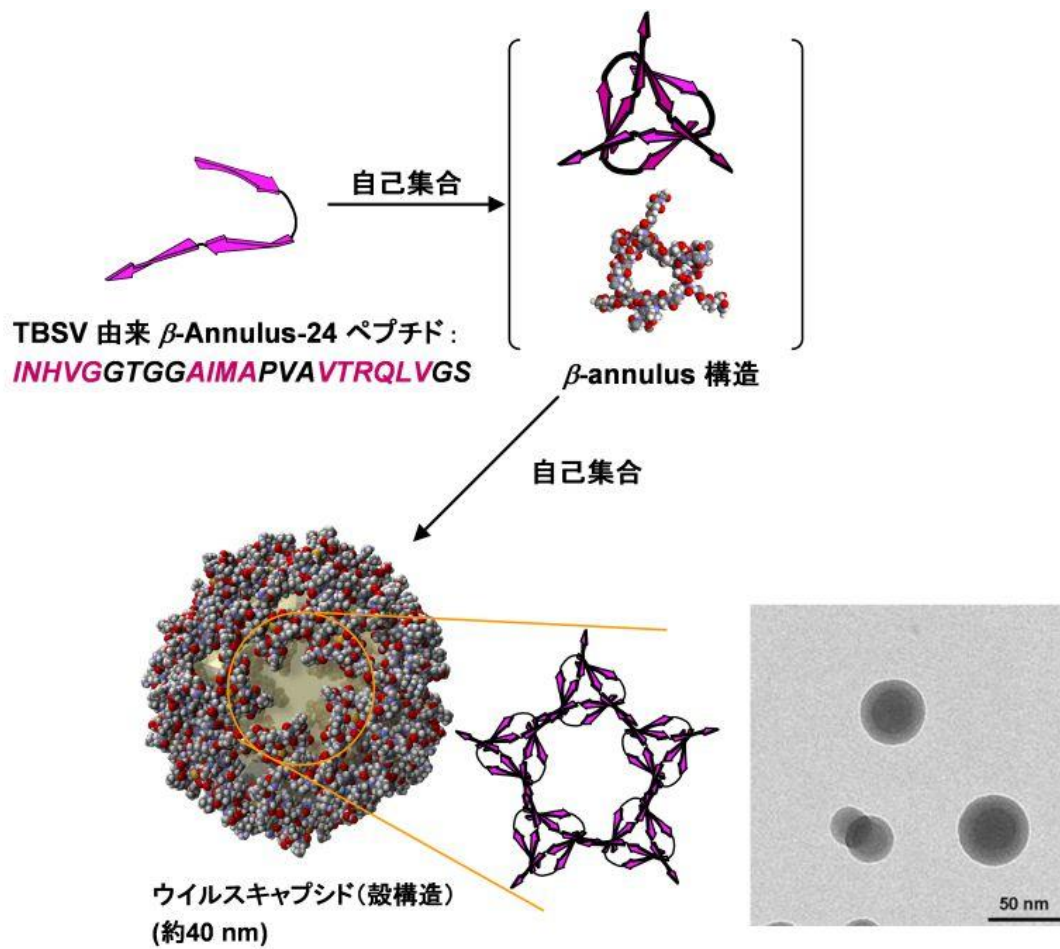


図. トマトブッシースタントウイルス由来 β -Annulusペプチドの自己集合によるウイルスの殻構造の形成の模式図と透過型電子顕微鏡写真. (斜体はアミノ酸の一文字記号)

【お問い合わせ】

大学院工学研究院 准教授 松浦 和則

電話：092-802-2833

FAX：092-802-2839

Mail：ma2ra-k@mail.estm.kyushu-u.ac.jp

九州大学は2011年に100周年を迎えます



KYUSHU UNIVERSITY 100th 2011
知の世紀を拓く