大阪大学 THE UNIVERSITY OF OSAKA　UTokyo　千葉大学 CHIBA UNIVERSITY

Press Release

研究成果

2026年11月 24 日

分野：生命科学・医学系

キーワード：核磁気共鳴法（NMR 法）、ペプトイド、MDM2、タンパク質間相互作用

ペプトイドと MDM2 の構造平衡が親和性を左右

～NMR 法により 100 倍以上の差を生む仕組みを解明～

【研究成果のポイント】

- 核磁気共鳴法（NMR 法）※1 により、ペプトイドと MDM2※2 の動的な立体構造を解析して、両者の構造平衡における量比の違いが結合親和性に 100 倍以上の差を生む仕組みを解明
- これまで、親和性が最も高いペプトイドと MDM2 の複合体の X 線結晶構造解析だけでは結合親和性に差が生まれるメカニズムは分からなかったが、NMR 法による親和性の低いペプトイドの動的な構造解析によって明らかに
- ペプトイドと標的タンパク質の構造の変化しやすさを考慮した合理的な分子設計を可能とし、様々なタンパク質間相互作用を標的とする創薬モダリティとなるペプトイドの開発に貢献することに期待

❖ 概要

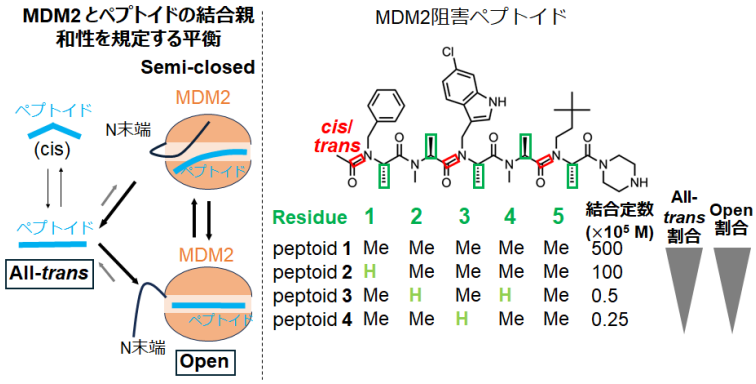

図1
結合親和性を規定する、ペプトイドと MDM2 の構造平衡。

大阪大学大学院薬学研究科の上田卓見教授、東京大学大学院薬学系研究科の竹内恒教授、阿部大樹さん（研究当時：学部生）、大阪大学薬学部の角田優月さん（学部生）、戒田桐子さん（学部生）、東京大学大学院工学系研究科の横峰真琳博士（研究当時。現：京都大学大学院理学研究科）、森本淳平准教授、山東信介教授、千葉大学大学院薬学研究科の西田紀貴教授、趙慶慈助教の研究グループは、がん原遺伝子産物である MDM2 に結合してその機能を阻害するペプトイドが、立体構造を制限する α 位のメチル基を除去すると、結合親和性が 100 倍以上低下するメカニズムを解明しました。

これまで、親和性が最も高いペプトイドと MDM2 の複合体の X 線結晶構造の解析だけでは、結合親和性が 100 倍以上低下するメカニズムの解明は困難でした。しかし、NMR 法による親和性の低いペプトイドの動的な構造を解析することで、両者の構造平衡における量比の違いが結合親和性に 100 倍以上の差を生むことを明らかにしました。

本成果により、ペプトイドと標的タンパク質の分子間相互作用に加え、両者の構造の変化しやすさ（構造的可塑性）も考慮したペプトイドの開発が進むことが期待されます。

本研究成果は、アメリカ化学会が発行する、化学分野の国際的トップジャーナルである「Journal of the American Chemical Society」誌に11月 24 日に掲載されます。

【上田卓見教授のコメント】
NMR 法では、複数の構造を動的に交換しているタンパク質やペプチドが、どのような構造の間を、どのような速度および量比で交換しているかを明らかにすることが可能です。今後も、様々な薬理現象を解明して、薬学・科学の発展および創薬の加速に貢献していきたいと思います。

❖ 研究の背景

ペプトイドは、主鎖の窒素原子に置換基を導入した非典型ペプチドです。高い細胞膜透過性とタンパク質分解に対する安定性を有し、立体障害を利用して標的分子との結合に適した構造を取りやすくできることから、細胞内のタンパク質間相互作用を標的にできる創薬モダリティとして注目されています。

がん原遺伝子産物である MDM2 に結合してその機能を阻害するペプトイドでは、立体構造を制限する α 位のメチル基を除去すると、これらのメチル基が MDM2 と直接相互作用していないにもかかわらず、結合親和性が 100 倍以上低下することが分かっていました。しかしその仕組みについては、親和性が最も高いペプトイドと MDM2 の複合体の X 線結晶構造の解析だけでは明らかになっていませんでした。

❖ 研究の内容

研究グループは、大阪大学蛋白質研究所の高感度 NMR 装置群を利用して、ペプトイドと MDM2 が複数の立体構造の間を行き来する様子を解析しました。その結果、単独状態のペプトイドでは、3 カ所のアミド結合がそれぞれ cis 型と trans 型の間で平衡状態にあり、これらが全て trans 型となった構造が MDM2 に優先的に結合することが明らかになりました。

また、ペプトイドが結合した MDM2 は、N 末端領域がペプトイド結合部位を部分的に覆う構造（semi-closed 状態）と、N 末端領域が結合部位から離れた構造（open 状態）の間で平衡状態にあることが分かりました。さらに、α 位のメチル基の有無によって、これら 2 つの構造平衡における各状態の存在比が変化し、両者の効果が組み合わさることで、結合親和性に 100 倍以上の差が生じることを明らかにしました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

本研究成果により、ペプトイドと標的タンパク質の分子間相互作用だけでなく、両者の構造的可塑性も考慮した分子設計が可能となり、様々なタンパク質間相互作用を標的とするペプトイドの開発を推進することが期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2026年11月 24 日にアメリカ化学会の「Journal of the American Chemical Society」誌に掲載されます。

タイトル：“NMR reveals coupled ligand and protein conformational equilibria that modulate the affinity of MDM2-inhibitory peptoids”

著者名：Takumi Ueda, Hiroki Abe, Marin Yokomine, Yuzuki Kakuda, Toko Kaida, Qingci Zhao, Noritaka Nishida, Jumpei Morimoto, Shinsuke Sando, Koh Takeuchi

DOI：https://doi.org/10.1021/jacs.6c14309

❖ **用語説明**

※1　核磁気共鳴法(NMR 法)

静磁場中に置かれた原子核の共鳴を観測する分光法。溶液中のタンパク質などの分子の構造や運動性の性質を分子レベルで調べることができる。

※2　MDM2

MDM2（Murine Double Minute 2)は、HDM2（Human Double Minute 2）とも呼ばれる、がん抑制因子 p53 を標的とする E3 ユビキチンリガーゼであり、抗がん剤の標的分子として注目されている。通常時は p53 に結合して分解を誘導することで p53 によるアポトーシス(細胞死)を回避する。

❖ **参考 URL**

上田卓見教授　研究者総覧　https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/7dd1bab38365ecfd.html

❖ **本件に関する問い合わせ先**

＜研究に関するお問い合わせ＞

大阪大学　大学院薬学研究科　教授　上田卓見(うえだたくみ)
TEL：06-6879-8220
E-mail: ueda.takumi.phs@osaka-u.ac.jp

＜広報に関するお問い合わせ＞

大阪大学　大学院薬学研究科　庶務係
TEL：06-6879-8144　　FAX: 06-6879-8154
E-mail: yakugaku-syomu@office.osaka-u.ac.jp

東京大学大学院薬学系研究科　庶務チーム
Tel:03-5841-4702
E-mail:shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

千葉大学　広報室
Tel:043-290-2018
E-mail:koho-press@chiba-u.jp