

理研NMR施設利用報告書
(トライアルユース)

12-500-034

利用機関名	インタープロテイン株式会社		
実施部署名	事業開発本部		
実施責任者管理職名・氏名	取締役事業開発本部長 / 小松弘嗣		
実施部署所在地	神奈川県相模原市緑区西橋本 5-4-30 SIC-2-205		
実施部署連絡先			
利用課題名	VEGF 阻害ペプチドの探索的研究		
利用目的・内容	インタープロテインが保有する VEGF 阻害ペプチドが VEGF と相互作用するかどうか、HSQC 法にて検討する。		
利用実施時期及び期間	平成 24 年 10 月 29 日～平成 25 年 3 月 1 日 当初計画どおり ・当初計画変更 (変更理由)		
利用施設	NMR 装置 (該当部分に○)	利用装置① ・ () 600MHz、(○) 700MHz、() 800MHz、() 900MHz (○) 低温プローブ付 () 固体プローブ付 () サンプルチェンジャー付 利用期間 1: 平成 24 年 11 月 21 日～平成 24 年 11 月 25 日 利用期間 2: 平成 25 年 2 月 1 日～平成 25 年 2 月 4 日	
		利用装置② ・ () 600MHz、() 700MHz、() 800MHz、() 900MHz () 低温プローブ付 () 固体プローブ付 () サンプルチェンジャー付 利用期間 1: 平成 年 月 日～平成 年 月 日 利用期間 2: 平成 年 月 日～平成 年 月 日 利用期間 3: 平成 年 月 日～平成 年 月 日	

		利用装置③ ・ () 600MHz、() 700MHz、() 800MHz、() 900MHz () 低温プローブ付 () 固体プローブ付 () サンプルチェンジャー付 利用期間 1：平成 年 月 日～平成 年 月 日 利用期間 2：平成 年 月 日～平成 年 月 日 利用期間 3：平成 年 月 日～平成 年 月 日
	立体構造解析 パイプ ライン	・ 発現確認 : 利用回数 回
		・ フォールド判定 : 利用回数 回
		・ 大量調製 : 利用回数 1 回
		・ 構造決定 : 利用回数 1 回
利用満足度 (複数選択不可)		() 大いに満足、() ほぼ満足、() やや不満、 () 大いに不満
成果の概要	実施内容	VEGF 阻害ペプチドと VEGF2 量体との相互作用について、 $^2\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ -HSQC 法にて検討した。すなわち、 $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ 標識タグ付き VEGF に、複数の濃度のペプチドを加えて HSQC スペクトルを測定した。
	本課題により得られた成果、当初目標と結果との比較	ペプチドを加えていくにしたがって、VEGF のシグナルは明確な slow exchange を示し、複数の残基で化学シフト変化が認められた。 今回の結果は、VEGF とペプチドが強く結合すること、結合の化学量論比が 1:1 であることを示しており、これまでに得られている情報によく一致すると考えられた。 さらに、アミノ酸残基ごとの化学シフト変化の推定値を簡易的に求めたところ、立体構造上の広い範囲で化学シフト変化があると推察された。一方、ある特定の部分については、化学シフト変化がな いか、もしくは小さかった。

	今後の展開、課題	アミノ酸残基ごとの化学シフト変化をより正確に把握するべく、複合体での帰属検討を実施したいと考えている。一方、今回、簡易的な化学シフト変化解析を実施したが、結合もしくは構造変化による影響が蛋白質分子の広い範囲におよんでいることから、これを詳細に解析しても、結合部位について今より正確な情報を得られない可能性も考えられる。これらの点も踏まえ、複合体でのX線結晶構造解析等も考慮に入れたと考えている。
社会・経済への波及効果の見通し		VEGF と VEGF 受容体との蛋白質間相互作用を阻害する薬剤としては抗 VEGF 抗体（ベバシズマブ）が使用されているが、非常に高価なため、ごく少数の患者でのみ使用され、また、使用期間も十分長いとは言えない。VEGF と VEGF 受容体との蛋白質間相互作用を阻害するペプチド（抗体よりも製造コストが安く、安価で提供できる）を実用化することにより、より多くのがん患者に、VEGF 阻害療法（VEGF/VEGF 受容体間相互作用阻害療法）が浸透することが期待される。
成果公開延期の希望の有無		（ ）あり ： （ ○ ）なし 「あり」の場合理由：
理研 NMR 施設利用における感想		今回、木川先生、葛西先生のサポートにより、VEGF 阻害ペプチドと VEGF の2量体との相互作用を解析するという難易度の高い解析にチャレンジし、一定の成果を得ることができたことに関し、非常に満足しています。改めて、深く感謝の意を表したいと思います。
利用周辺環境に関する希望		弊社のようなバイオベンチャーでも、今回のように NMR 解析データを取得できるような環境の維持を是非ともお願いしたいと思っています。
今後の利用形態の予定		（ ）再度本事業への申請を考えている。 （ ）成果の非公開を前提とした「外部利用」（有料）を考えている。 （ ○ ）その他理研との共同研究等を考えている。 具体的に：

	低分子およびペプチドの蛋白質間相互作用制御薬の NMR 解析に関し、共同研究を実施させていただきたいと考えております。 () 未定
今後期待するその他のサービス	() NMR 装置利用の教育（これまで NMR を使用した経験の無い方に対する教育も含む） () NMR 装置利用の技術的なサポート (○) その他 具体的に 今後の状況等によっては、弊社からの研究者を（共同研究員等として）受け入れていただき、共同研究等を実施させていただければ大変光栄です。
文部科学省の共用ナビ（研究施設共用総合ナビゲーションサイト）に対する感想・改善について	(http://kyoyonavi.mext.go.jp/) (○) 見た : () 見ていない 感想等： まだ絶対数が少ないこと、地域によって利用できる設備に大きな差があること、全体として敷居が高いように思われること、などが課題かと感じました。
その他	（上記の項目以外でご意見等お願いします。） 上記とも一部重複いたしますが、弊社のようなバイオベンチャーにとって、特に、低分子と蛋白質の相互作用を評価するための NMR 解析データ等を取得することは容易ではないので、このような情報を比較的安価に取得できる環境・体制の維持・向上を是非お願いしたいと考えております。言うまでもなく、費用の問題だけではなく、情報の「質」も非常に重要であることから、今回のように質の高い情報が常に得られるように、知識と経験が豊富で専門性の高い研究者の方による継続的なサポートをお願いできれば大変光栄です。今回のような、定常的な協力体制を維持・発展させることによって、日本発の画期的新薬の創出につなげたいと考えております。

本報告書については、印刷または必要な編集・加工を行った上で公開します。また、別途開催予定の成果報告会・シンポジウムや委託事業報告書作成時において、本報告書の内容についての資料作成または発表をお願いする場合があります。