

令和2年7月1日発行(毎月1回1日発行) 通巻830号 昭和15年4月18日第3種郵便物認可 CODEN:KAKYAU ISSN 0451-1964

C H E M I S T R Y

# 化学

JULY  
2020  
Vol. 75

7

研究物語 • Research story

## スライムから 発想を得たがん治療

解説 • Research article

ペプチド模倣物質による  
新しい中分子創薬

解説 • Research article

その反応に攪拌は必要ですか?



# ペプチド模倣物質による新しい中分子創薬

## —膜透過性と生体分子認識能を兼ね備える中分子の開発

森本 淳平・山東 信介

東京大学大学院工学系研究科

ペプチド創薬の課題である代謝不安定性と膜透過性の低さを克服する分子として、ペプチド模倣物質“ペプトイド”が注目を集めている。ペプトイドを用いた創薬を目指して、立体配座の制御によるタンパク質との結合能の改善に向けた取り組みを紹介する。

### ペプチド創薬への期待と課題

近年、ペプチドを用いた創薬に注目が集まっている。ここでいう「創薬」によって生みだされる医薬品は分子標的治療薬と呼ばれ、がんなどの疾患にかかわる特定の生体分子がすでに同定かつ検証されている場合に、その分子に対して特異的に作用する（たとえばタンパク質間相互作用の阻害など）ように設計・選択されて開発されたものをいう。分子標的治療薬としては、従来の低分子化合物、抗体医薬や核酸医薬などがあげられるが、とくにペプチドはその広い表面積を生かして、特定のタンパク質の表面を強く選択的に認識することができるため、従来の低分子化合物では標的

とすることが難しかったさまざまなタンパク質を狙った創薬が実現できると期待されている。このような期待を反映して、この20年でペプチドを創薬モダリティとしたバイオベンチャーの勃興が著しい。日本のペプチドリーム(株)(2006年設立)の成功がその最たるものであるが、それ以外にもAileron Therapeutics社(アメリカ, 2001年設立), Bicycle Therapeutics社(イギリス, 2009年設立)など、ペプチドを基盤とする多くの創薬ベンチャーが世界中で設立されている。

ペプチドと同様にタンパク質表面を強く選択的に認識できる創薬モダリティとして、抗体があげられる(図1)。抗体医薬はバイオ医薬品<sup>\*1</sup>の代表格といわれるまでに成長してきているものの、抗体は分子サイズが15万程度と大きく、細胞を取り巻く脂質二重膜を通ることができないため、細胞内のタンパク質を標的にできないという制限がある。一方、ペプチドは分子量が500~3000と抗体よりも圧倒的に小さいため(図1)、抗体には狙えない細胞内のタンパク質を標的とした創薬の実現が期待されている。しかし、一般にペプチドはプロテアーゼによって容易に分解されてしまううえ、細胞

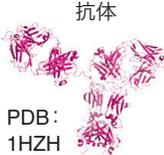
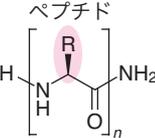
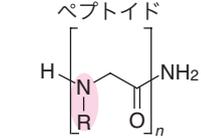
	抗体	ペプチド	ペプトイド
モダリティ	 PDB: 1HZH		 (オリゴN置換グリシン)
分子量	150,000	500~3000	500~3000
細胞膜透過性	×	△	○
結合能	○	○	△

図1 オリゴアミド構造からなる三つの創薬モダリティ、抗体・ペプチド・ペプトイドの比較  
ペプチドの側鎖がα炭素上に位置するのに対して、ペプトイドの側鎖はアミド窒素上に位置する。それぞれの側鎖をピンク色でハイライトした。

オリゴ N 置換グリシン (オリゴ NSG)

オリゴ N 置換アラニン (オリゴ NSA)

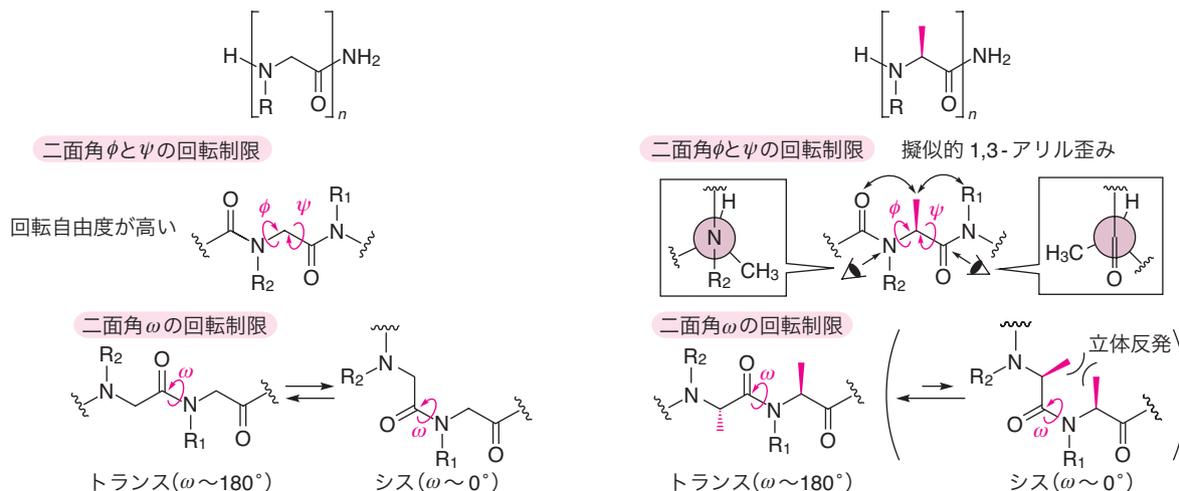


図2 オリゴ N 置換グリシン (左) とオリゴ N 置換アラニン (右) の二面角回転自由度の違い

膜透過性が低いため、細胞内タンパク質を標的とした阻害剤を創出するのは困難なのが現状である。

このようにペプチドが抱える代謝不安定性と細胞膜透過性の低さという二つの課題を克服する分子と期待されているのが、図1に示すペプチドである。本稿では、ペプチドの歴史と筆者らの研究を中心とした最近のペプチド研究の展開について紹介したい。

### ペプチドの歴史

ペプチドはアルファベットで peptoid と綴り、“peptide”に“-oid”という接尾辞を組み合わせた造語である。“-oid”は android (アンドロイド) や opioid (オピオイド) などの言葉に見られるように、「～のようなもの」という意味を表す接尾辞である。すなわち、ペプチドとは「ペプチドのようなもの」を意味する言葉である。

1992年に Zuckermann らは、代謝に不安定であるなど薬剤として好ましくないペプチドの性質を克服するような類縁体として N 置換グリシンのオリゴマーを提唱し、これを「ペプチド」と名づけた<sup>1)</sup>。このオリゴ N 置換グリシン (オリゴ NSG, 図2左) は、ペプチドと同様に多様な配列のオリゴマーを簡便に合成可能なコンビナトリアルケミストリーに適した性質を備えている一方で、その N 置換アミド型の主鎖骨格に由来して、プロテアーゼに分解されにくく、また水和されにくいため細胞膜透過性が高い<sup>2)</sup>。こうした代謝安定性と細胞膜透過性の高さから、ペプチドはペプチドよりも薬剤応用に適しているとして薬剤としての利用が検討され、さまざ

まな疾患関連タンパク質に対する阻害剤の探索がなされてきた。実際に、それらのなかからタンパク質と相互作用するもの (リガンドという) や疾患増悪にかかわるタンパク質間相互作用の阻害剤として働くものも複数取得されている<sup>3,4)</sup>。

しかし、ペプチド性のリガンドや阻害剤探索は目的の機能を果たすものが得られる確率が低く、またリガンドや阻害剤が取得されたとしても、そのタンパク質への結合能は解離定数<sup>\*2</sup>が  $\mu\text{M}$  程度と低いものがほとんどであり、ペプチドを用いた創薬を実現するためには、結合能の低さの改善が重要な課題である。

### ペプチドの立体配座制御への試み

オリゴ NSG 型のペプチドが高い結合能を発揮できない原因に、三次元構造が柔軟で特定の立体配座を安定に形成しにくいことがあげられる。短鎖のペプチドも同様に配座自由度が高く、特定の立体配座を安定に形成しにくいのが、オリゴ NSG 型のペプチドはさらに主鎖の二面角<sup>\*3</sup>の回転自由度が高いため (図2左)、標的タンパク質との結合によりエントロピーが大きく減少するため、結合能が低いと考えられる。

このような立体配座を制限する方法として、N 置換基としてかさ高い置換基を導入する手法が広く研究されてきた。たとえば、アミド窒素上に 1-メチルベンジル基、1-メチルナフチル基、フェニル基などを導入したオリゴ NSG は、二面角の回転が抑制され、特定の二次構造を安定に形成することが示されている<sup>5-7)</sup>。しかし、これらの置換基は脂溶性が高くかさ高いため、導入後のペプチドは水溶性が減少し、生

体への応用が難しくなる。また、置換基の構造がオリゴマーのフォールディングに重要な寄与を果たしているため、生体分子認識などの機能を発揮するために必要な置換基を導入できる場所が少なくなってしまうという課題もある。

## 主鎖改変による立体配座制御

2013年にKodadekらは、ペプチドの三次元構造の柔軟性を克服する方法として、特殊なN置換基の導入ではなく、オリゴNSGの主鎖炭素上にメチル基を導入した、オリゴN置換アラニン(オリゴNSA, 図2右)を提唱した<sup>8)</sup>。N置換アラニン骨格が導入されると、ペプチドは擬似的1,3-アリル歪みの効果によって主鎖の二面角<sup>\*3</sup>  $\phi$  と  $\psi$  の回転が抑制されると期待される。側鎖によらずに主鎖二面角の回転が制限されるため、オリゴマーのフォールディングにも影響を与えず、生体分子認識に必要な官能基を側鎖として自在に導入することができる。また導入するのはメチル基のみなので、脂溶性の上昇も抑えられると考えられる。KodadekらはこのN置換アラニン骨格の概念の提唱とそのライブラリー構築を同論文で報告しているが<sup>8)</sup>、彼らの合成法では得られるオリゴマーの光学純度や収率が低く、オリゴNSAの構造解析は詳細に行われていなかった。そのため、N置換アラニンのオリゴマーの配座自由度が実際の程度抑制されていて、その結果どのような安定立体配座をとるのかは不明であった。

こうした背景のなか、筆者らはオリゴNSAの研究を開始し、理論・実験の両面からこの分子の構造解析に取り組むことにした。まず、オリゴNSGの最小繰り返し単位である化合物**1**(図3a)とオリゴNSAの最小繰り返し単位である化合物**2**(図3b)について、その $\phi$ と $\psi$ の二面角の組合せのエネルギー地形図を描いたところ、**1**に比べて**2**は低エネルギー領域(赤色の部分)が狭く、 $(\phi, \psi) = (-120^\circ, 90^\circ)$ 付近の狭い領域でエネルギーが最小となることから、オリゴNSAはモノマーレベルで安定立体配座が決定されることが示唆された。そこで、このモノマーの最安定立体配座をつなげてNSAのオリゴマーのモデル構造を作成し、量子化学計算による構造最適化を行ったところ、図3(c)に示すようなまっすぐに伸びた形が算出され、このような立体配座がオリゴマーとして好まれることが示唆された(図3c)。

## オリゴNSAの合成と結晶構造解析

この結果を受け、筆者らはオリゴNSAの安定立体配座を実験的に確かめるために、オリゴマーの合成に着手した。当時(2015年)までに、KodadekらはN置換アラニン骨格を導入する手法として二つの方法を報告していたが、筆者らはこのうちラセミ化の問題が生じにくい合成法を採用した<sup>9)</sup>。すなわち、まず伸長中のオリゴマーの末端に9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基(Fmoc基)で保護したアラニンを

### 用一語一解一説

#### \*1 バイオ医薬品

植物を除く生物に由来する原材料を用いて製造される医薬品、またはバイオテクノロジーの応用により製造される医薬品の総称。

#### \*2 解離定数 $K_d$

生化学の研究では、分子どうしの相互作用の強さを表す値として解離定数が用いられる。今、二つの分子A、Bが結合してA・Bという複合体を形成する場合において次のような平衡状態を考える。



このとき、解離定数( $K_d$ )は、この平衡状態における各分子の濃度[A]、[B]、[A・B]を用いた次の式で表される。

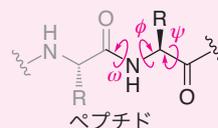
$$K_d = \frac{[A][B]}{[A \cdot B]}$$

結合能が強いということは、平衡状態において複合体A・Bの濃度が上がり、AとBの濃度が下がることになるので、上記の式から、結合能が高いほど $K_d$ は低くなるのがわかる。

本文にあるように、ペプチドのタンパク質に対する解離定数は、ほとんど $\mu\text{M}$ 程度であるが、抗体のタンパク質に対する解離定数はほとんどが $\text{nM}$ あるいはそれ以下であり、ペプチドよりも1000倍以上結合能が高い。そのため、ペプチド創薬を実現するためにはタンパク質への結合能が高いペプチドを戦略的な分子設計により創出する必要がある。

#### \*3 ペプチド主鎖の二面角

分子は原子の集合体であるが、その三次元的な構造を規定するためには、二つの原子間の距離、三つの原子がなす結合角、四つの原子がつくる二つの面がなす角度(二面角)の三つのパラメータがすべての連続する原子について必要である。ペプチドはアミノ酸の繰り返しからなるため、主鎖を構成する連続した原子どうしの距離や結合角はほぼ同じ値が繰り返されることになるが、二面角については自由度が大きく、この角度の組合せが配列によって変化することで、ペプチド主鎖全体が多様な三次元構造を形成する。ペプチド主鎖に含まれる二面角は、図のように $\omega$ 、 $\phi$ 、 $\psi$ の3種類が存在する。このうち、 $\omega$ はアミド結合の二重結合性のため、とりうるのは $0^\circ$ と $180^\circ$ のみであり、さらに $0^\circ$ の場合は主鎖どうしの立体反発が大きくなるため、ほとんどのアミノ酸残基において $\omega$ は $180^\circ$ となる。そのため、ペプチド主鎖がなす立体構造は、残り二つの二面角 $\phi$ と $\psi$ の値の組合せによって決定される。



#### \*4 阻害定数 $K_i$

詳しくは生化学の教科書に譲るが、タンパク質と阻害剤のあいだの解離定数と考えてもらえばよい。解離定数 $K_d$ の場合と同様に、阻害能が高いほど $K_i$ が低くなる。

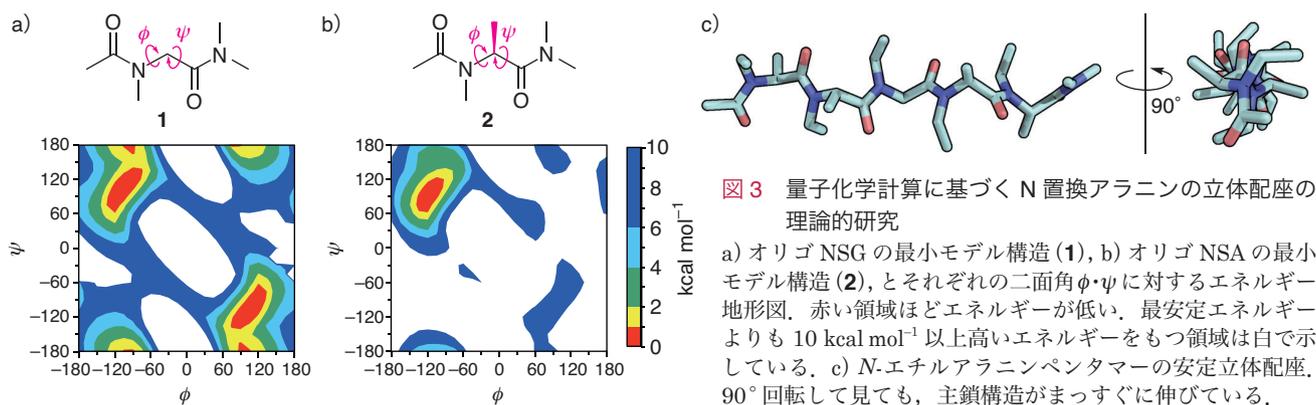


図3 量子化学計算に基づくN置換アラニンの立体配座の理論的研究

a) オリゴNSGの最小モデル構造(1), b) オリゴNSAの最小モデル構造(2), とそれぞれの二面角 $\phi$ ・ $\psi$ に対するエネルギー地形図。赤い領域ほどエネルギーが低い。最安定エネルギーよりも10 kcal mol<sup>-1</sup>以上高いエネルギーをもつ領域は白で示している。c) *N*-エチルアラニンペンタマーの安定立体配座。90°回転して見ても、主鎖構造がまっすぐに伸びている。

縮合し、脱保護ののち、還元的アミノ化反応によりN置換基を導入する。この3工程(縮合・Fmoc脱保護・N置換基の導入)を繰り返すことによって、N置換アラニンのオリゴマーが合成できると考えた。

この方法を用いてオリゴNSAの合成を開始したところ、目的化合物は得られるものの、収率を上げることが難しかったため、合成手順を検討しなおすことにした。収率を下げる要因の一つとして、N置換アラニンの第二級アミン末端にFmocアラニンを縮合する反応において、N置換基がメチル基より大きいと反応効率が非常に低くなることがあげられる。そこで筆者らはこの縮合反応の条件をいろいろと検討し、最終的に1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)を用いた場合に、効率的に縮合反応が進行できることを見いだした。この縮合剤は古くから知られているが、脱離基の小さな活性エステル状態をつくりだすことができるため、かさ高いN置換アミノ末端との反応に適していたと考えられる。また、オリゴNSAが酸に非常に弱いことも固相合成から目的化合物の回収を困難にしていたが、これも検討を続けて温和な切りだし条件を見つけ、固相から切りだすことに成功し、ようやくオリゴNSAを収率よく単離できるようになった。こうして、アミド窒素上にメチル基より大き

な置換基をもつ多様なN置換ペプチドのオリゴマーを固相合成し、光学的に純粋なかたちで単離することが可能となった。先行研究として、*N*-ベンジルアラニン構造を含む環状ペプチドを液相合成により調製した報告例が存在するが<sup>10</sup>、筆者らが確立した固相合成法は、多様な配列のN置換アラニンを簡便に調製できるという点で優れているといえる。

オリゴNSAを再現性よく合成できるようになったので、いよいよこのペプチドの性質を詳しく調べることが可能になった。まず筆者らが行ったのは、結晶構造解析である。いくつかのペプチドを合成して単結晶の調製を試みたところ、*N*-ベンジルアラニンのペンタマー(図4a)が運よく結晶化し、X線回折像を得ることができた。そして解き明かされた構造から、この分子が量子化学計算の結果と同様のまっすぐに伸びた形をとることが確認された(図4b)。興味深いことに、結晶構造と量子化学計算で得られた三次元構造を重ねてみたところ、図4(c)に示すように末端を除いて主鎖がほとんどピタリと一致しており、この分子が計算で予測可能な三次元構造を形成することが示唆された。また、NMR解析や分子動力学計算から、オリゴNSAが水中においても結晶構造と同様の三次元構造を安定に形成することも明らかになった。

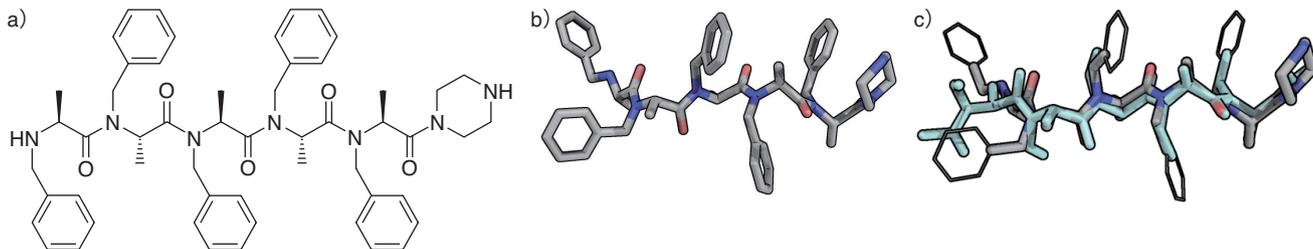


図4 オリゴNSAの結晶構造

a) 化学構造, b) 結晶構造, c) 量子化学計算で得られたモデル構造との重ね合わせ。

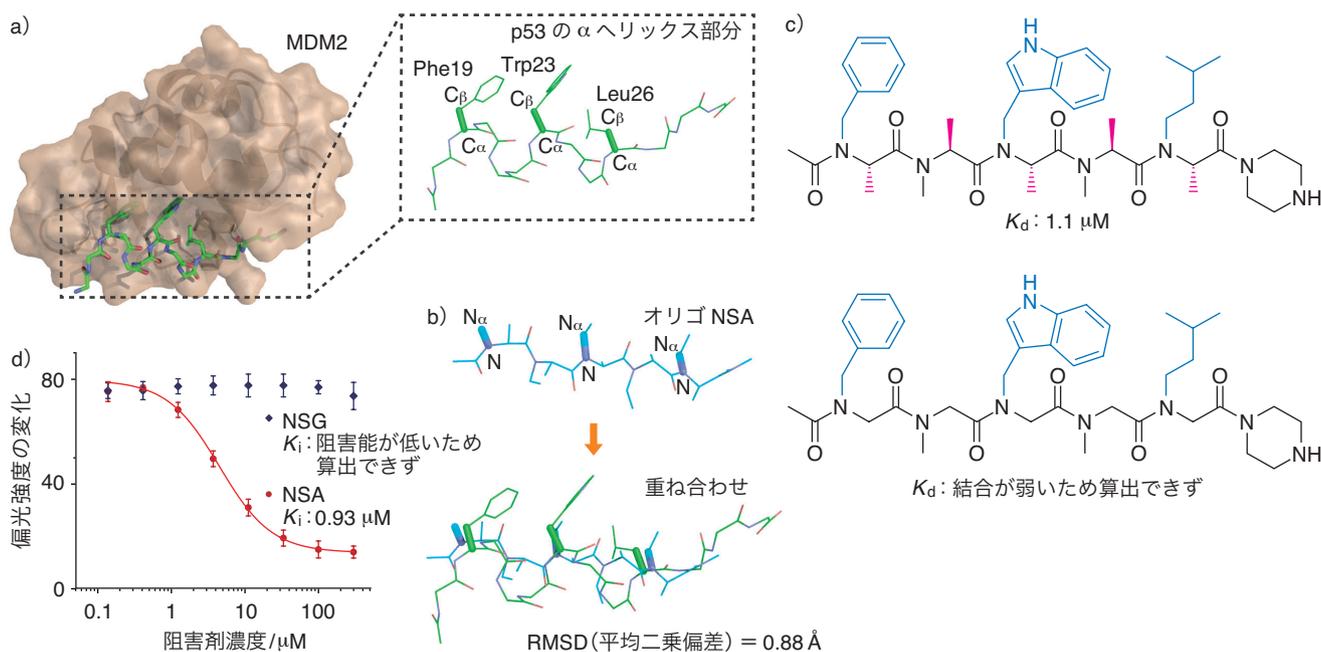


図5 MDM2を標的としたペプチド型阻害剤設計の概略

a) MDM2 と p53 の共結晶構造 (PDB: 1YCR). 結合に支配的に寄与している p53  $\alpha$ ヘリックス部分の拡大図を右に示す. b) 量子化学計算で得られた N 置換アラニンペンタマーの安定配座 (上) と, p53  $\alpha$ ヘリックス部分 (a) との重ね合わせ (下). c) MDM2 に結合するように設計したオリゴ NSA (上) とコントロールとして合成したオリゴ NSG (下). d) 蛍光偏光法を用いた MDM2 に対する p53 との競合的な結合能の評価. NSA の場合は濃度上昇に伴い, オリゴ NSA が MDM2 に結合し, その結果として蛍光標識した p53 が解離して偏光強度が低下しているが, コントロールの NSG では偏光強度に有意な差がなく, MDM2 に結合していないといえる.

## オリゴ NSA のタンパク質リガンドへの応用

ここまでの研究から, オリゴ NSA について, ①分子の三次元構造が計算で予想できる, ②置換基の構造によらず主鎖がまっすぐに伸びた形を安定にとる, という二つの新しい知見が得られた. この性質はタンパク質のリガンドを開発するうえで有用であると考えた筆者らは, 実際にそれが実現可能かどうかを検証することにした.

検証にあたり, モデル標的に選択したのは MDM2 というタンパク質である. MDM2 はさまざまながん細胞内部で過剰発現されているタンパク質で, がん抑制因子として機能する p53 というタンパク質をユビキチン化して分解へ誘導する機能を担っている. p53 は, DNA 損傷などの異常が起こった細胞を細胞周期停止やアポトーシス (細胞死) へ導く役割を果たしているため, MDM2 が過剰発現した細胞はアポトーシスできなくなり, 異常な増殖が起こって腫瘍が形成されてしまうことになる. そのため, MDM2 が p53 と結合する部位に競合的に結合し, MDM2-p53 のタンパク質間相互作用を阻害する化合物は, がん治療薬として有望である. MDM2 と p53 の結合界面とその拡大図を図 5 (a) に示

すが, これを見ると, MDM2 と結合するのは p53 の  $\alpha$ ヘリックス部分であり, おもに結合に寄与しているのは, p53  $\alpha$ ヘリックスにおいて同じ向きに配向している Phe19, Trp23, Leu26 の三つのアミノ酸残基である (ホットスポット残基). いい換えると, この二つのタンパク質の相互作用はわずか三つのアミノ酸残基の支配的な寄与によって実現されている. そのため, これら三つの残基を p53 の  $\alpha$ ヘリックス上と同様の位置・配向関係で提示できるような分子を創出できれば, MDM2 と結合することが期待される. 量子化学計算で得られた N 置換アラニンペンタマーの安定配座 (図 5b 上) を p53 の  $\alpha$ ヘリックスと重ね合わせて比べると, N 置換アラニンペンタマーの 1, 3, 5 残基目の置換基の根元の 2 原子 (アミド窒素と  $N_{\alpha}$  炭素) が, p53 上の三つのホットスポット残基の根元の 2 原子 ( $C_{\alpha}$  と  $C_{\beta}$ ) とよく一致していることがわかる (図 5b).

そこで, 1, 3, 5 残基目に Phe, Trp, Leu をそれぞれ模した置換基を導入した分子を合成し (図 5c 上), この分子が MDM2 と p53 間の相互作用を競合的に阻害することができるかどうかを検証した. その結果, 合成したペプチドは期待どおり MDM2 に結合することがわかり, その解離定数  $K_d$

は 1.1  $\mu\text{M}$  であった。また、競合的な蛍光偏光法による結合アッセイを行ったところ、合成したリガンドは MDM2-p53 間の相互作用を  $K_i = 0.93 \mu\text{M}$  で阻害し<sup>\*4</sup>、期待どおり p53 と競合的にタンパク質間相互作用を阻害することがわかった (図 5 d)。このように一度の設計でタンパク質阻害剤として機能するペプチドが創出できたことは特筆すべき点である。また、このはじめの設計では阻害能は  $\mu\text{M}$  にとどまっているが、簡単な構造最適化によって現在では 10 倍以上の阻害能の向上を達成しており、オリゴ NSA によって従来のペプチドの低阻害能の課題が克服されつつあるといえる。

さらに、N 置換ペプチドの配座安定性が実際に結合に寄与しているかどうかを調べるために、N 置換アラニン骨格をすべて N 置換グリシン骨格に変換した分子を合成し (図 5 c 下)、MDM2-p53 間相互作用に対する阻害能を測定したところ、阻害能の著しい低下が見られた (図 5 d)。このことから、当初期待されたとおり、分子の剛直性が高いことが強い分子認識能につながることを示唆された。

本稿で紹介したオリゴ NSA は、主鎖の三次元構造の予測可能性と剛直性の高さから、タンパク質リガンドを簡単に設計するうえで有用な分子である。一方で、剛直であるがゆえに主鎖の構造は同じ構造の繰り返しとなってしまう、まっすぐに伸びた形しか実現できないという新たな課題も生まれている。現在筆者らはこの課題を克服するために、オリゴ NSA の主鎖骨格への非 L- $\alpha$ -アミノ酸の導入に挑戦している。たとえば  $\beta$ -アミノ酸は、 $\alpha$ -アミノ酸から 1 炭素増炭されるため、隣り合う残基の N 置換基どうしの距離や配向が、 $\alpha$ -アミノ酸だけでできたものとは異なる。ただし  $\beta$ -アミノ酸を組み込むと、1 残基あたりの主鎖の二面角が一つ増えるので、主鎖の二面角の組合せを固定するためには、主鎖のすべての二面角の回転を制限できるようなさらに巧みな分子設計が必要となる<sup>11)</sup>。今後、こうした新たなモノマーをオリゴ NSA に組み合わせることで、多様な立体配座を形成する分子を構築し、それらを用いてさまざまなタンパク質表面を認識するリガンドの生成が可能になると考えている。

また、筆者らがオリゴ NSA に基づくペプチド性のタンパク質リガンドを取得したのと同時期に、複数の研究グループがペプチドの配座制御に基づくタンパク質リガンドの創出に成功しているので紹介する。Kirshenbaum らは、大環状構造と先述した配座固定に有効な特殊な N 置換基の導

入によって配座制限されたオリゴ NSG 型のペプチドを用いて、細胞内タンパク質阻害剤を *in silico* で設計し創出できることを報告している<sup>12)</sup>。またオリゴ NSA を提唱した Kodadek ら<sup>13)</sup> や Lim ら<sup>14)</sup> は、Kirshenbaum らと同様の配座制御法を取り入れたオリゴ NSG 型ペプチドの大規模ライブラリーをスクリーニングすることで、細胞内タンパク質の阻害剤を創出することに成功している。

今後はこのようなさまざまなアプローチによって、細胞内タンパク質を標的とするペプチド性阻害剤の取得が加速していくであろう。さらに、ペプチドの体内動態など薬剤としての性質の知見なども蓄積されていくことで、ペプチドを用いた創薬が実現していくことが期待される。

謝辞：ペプチド分野における筆者らの研究は、多数の優れた学生と共同研究者の存在によって達成されたことを申し添えておきたい。研究の開始から現在の発展までをリードしつづけたのは、福田泰啓君 (現博士課程 3 年) であり、とくに初期の合成手法の検討時の失敗の連続にはさぞかし心折られたと思うが、ネバーギブアップの精神で見事にオリゴ NSA 型ペプチドの研究を発展させてくれた。研究の途中から、渡邊拓夢君、吉田文彦君という 2 人の優秀な学生の参画に恵まれたのも幸いであった。また、この新規ペプチドの創薬における有用性を示すうえで、筆者らの研究室では実施できないさまざまな測定や計算が必要であったが、同じ東京大学大学院工学系研究科に所属する津本研究室の諸先生、学生さん (津本浩平教授、長門石 曉准教授、黒田大祐講師、妹尾暁暢君) や分子科学研究所の中村敏和博士、浅田瑞枝博士のご尽力のおかげで、これらの測定・計算を実現することができた。これらの方がたに、この場を借りてあらためて深く感謝を申し上げたい。

#### 参考文献

- 1) R. J. Simon et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 9367 (1992).
- 2) Y. U. Kwon, T. Kodadek, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1508 (2007).
- 3) H. S. Lim et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 7750 (2007).
- 4) W. Tian, D. J. Trader, *ACS Chem. Biol.*, **15**, 554 (2020).
- 5) K. Kirshenbaum et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 4303 (1998).
- 6) J. R. Stringer, J. A. Crapster, I. A. Guzei, H. E. Blackwell, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 15559 (2011).
- 7) N. H. Shah et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 16622 (2008).
- 8) Y. Gao, T. Kodadek, *Chem. Biol.*, **20**, 360 (2013).
- 9) K. Pels, T. Kodadek, *ACS Comb. Sci.*, **17**, 152 (2015).
- 10) U. C. Yoon et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 10664 (2003).
- 11) J. Morimoto et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 2277 (2020).
- 12) J. A. Schneider et al., *Nat. Commun.*, **9**, 4396 (2018).
- 13) D. J. Trader, S. Simanski, T. Kodadek, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 6312 (2015).
- 14) M. Oh, J. H. Lee, H. Moon, Y. J. Hyun, H. S. Lim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 602 (2016).

もりもと・じゅんぺい ● 東京大学大学院工学系研究科助教, 2012 年東京大学大学院工学系研究科博士課程修了, <研究テーマ> ペプチドの細胞膜透過性と生体分子認識能の研究, <趣味> 読書 (サイエンス系ノンフィクション)

さんどう・しんすけ ● 東京大学大学院工学系研究科教授, 2001 年京都大学大学院工学研究科博士課程修了, <研究テーマ> *In Vivo* Chemistry, 人工生体機能分子, 創薬・スクリーニング