

ファージディスプレイと機械学習配列置換を用いた遊離脂肪酸受容体(FFAR1)に作用する新規ペプチドの探索

(名大院工¹・名大院農²) ○吉岡慶太郎¹・山下春来¹・清水一憲¹・下村沙也子²・柴田貴弘²・本多裕之¹

Screening of a novel Free Fatty Acid Receptor 1 (FFAR1) agonist peptide by phage display and machine learning based-amino acid substitution (¹*Graduate School of Engineering, Nagoya University*, ²*Graduate School of Bioagricultural Science, Nagoya University*) ○Keitaro Yoshioka,¹ Haruki Yamashita,¹ Kazunori Shimizu,¹ Sayako Shimomura,² Takahiro Shibata,²Hiroiyuki Honda¹

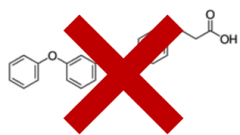
GPR40/FFAR1 has attracted attention for the treatment of type 2 diabetes, and various small-molecule agonists have been developed. However, most FFAR1 agonists have high lipophilicity, and their high lipophilicity is related to serious side effect. In this study, we screened FFAR1 agonist peptides as new candidates with less toxicity. First, we attempted phage display screening and identified STTGTQY as a peptide with high affinity to FFAR1. Next, machine learning-based amino acid substitution was performed to obtain improved peptide with high activity. Remarkably we found STKGTF with more than 3 fold higher activity and the peptide showed glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic MIN6 cells. These results suggest that peptide, STKGTF, is a promising candidate as an FFAR1 agonist.

Keywords : GPR40 / FFAR1; Screening; Peptide; Phage display; Machine learning

遊離脂肪酸受容体 1(FFAR1)は二型糖尿病治療の標的分子として注目されており、様々な小分子アゴニストが開発されている。しかし、それらのアゴニストは高い親油性による副作用や毒性が問題となっている。本研究では、低毒性な新しい候補化合物として、FFAR1 アゴニスト活性を持つペプチドのスクリーニングを行った。まず、ファージディスプレイにより FFAR1 に高結合なペプチド STTGTQY を同定した。次に、アゴニスト活性を向上させるため、このペプチドの 1 残基置換配列を評価し、機械学習を使った配列機能相関解析により、高活性なペプチド配列を予測した。その結果、アゴニスト活性が 3 倍以上向上したペプチド STKGTF を発見した。このペプチドは膵β細胞由来 MIN6 細胞において、グルコース濃度依存的にインスリンを分泌したことから、FFAR1 アゴニストの新たな候補となることが示唆された。

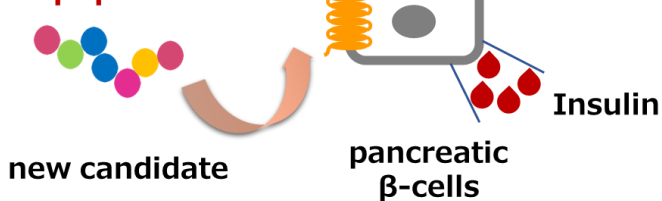
Goal

small-molecule



side effect

peptide



new candidate

FFAR1

pancreatic
β-cells

Insulin