

Title	タンパク質ビーズ法による人工天然物エキスの新規タウ分解「分子のり」の開発
Sub Title	Development of a new tau-degrading "molecular glue" from artificial natural product extracts using the protein bead method
Author	荒井, 緑(Arai, Midori A.)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	疾病に関わるタンパク質をユビキチンリガーゼに強制的に結合させて安定化し、ユビキチン化の後、プロテアソームで分解させる化合物のことを近年「分子のり」と呼ぶ。このような「分子のり」による疾病タンパク質の分解は大変魅力的な治療法であるが、その数は未だ少なく、効率的な開発法が望まれている。本研究ではこれまで新薬が多く産まれた「天然物」からアルツハイマー病の原因タンパク質であるタウタンパク質を強制的に分解できる「分子のり」を効率的に創製する方法論を確立することを目的とした。 天然物エキスを放線菌を培養して調整し、そこに塩基性条件下、アルキルブロミドを作用させたところ、エキスを投入していたポジティブコントロールのフェノール化合物がアルキル化された。次にE3ユビキチンリガーゼの基質認識タンパク質としてcerebron(CRBN)を選択し、そのリガンドであるpomalidmideのアジド化合物を用意し、別途調整したCu試薬とともにエキスイ内反応を行ったところ、望みのクリック反応が進行し、アルキル化フェノールとpomalidmideのクリック体を得ることに成功した。さらに、天然物プリカチンが含まれる放線菌エキスにおいて、クリック反応を行ったところ、プリカチンとpomalidmideのクリック体を得ることに成功した。本結果は、様々な天然物エキスをを用いてクリック反応により分子のりやPROTACの候補を効率的に創製できることを示しており、当初の目的を達成した。 “Molecular glue” is a compound that forces disease-related proteins to bind to ubiquitin ligase. Degrading disease proteins using such “molecular glue” is a very attractive treatment method, but the number of such methods is still small, and efficient development methods are desired. The purpose of this research was to establish a methodology to efficiently create a “molecular glue” that can forcibly degrade tau protein which causes Alzheimer's disease, from “natural products” that have yielded many new drugs. Natural product extracts were prepared by culturing actinomycetes and treated with alkyl bromide under basic conditions. The positive control phenolic compound added to the extract was alkylated. Cerebron (CRBN) as a substrate recognition protein for E3 ubiquitin ligase was selected and an azide compound of its ligand pomalidmide was prepared. An in-extract reaction with a separately prepared Cu reagent was performed and a desired click reaction successfully procced. As a result, we succeeded in obtaining a click compound of alkylated phenol and pomalidmide azide. Furthermore, when we performed a click reaction on actinomycete extract containing the natural product pulicatins, we successfully obtained click compounds of pulicatins and pomalidmide. These results demonstrate that it is possible to efficiently create molecular glue and PROTAC candidates through click reactions using various natural product extracts, thus achieving our initial objective.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230157

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023年度 学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授	補助額	1,000千円 (特A)
	氏名	荒井 緑	氏名(英語)	Midori A. Arai		
研究課題(日本語)						
タンパク質ビーズ法による人工天然物エキスからの新規タウ分解「分子のり」の開発						
研究課題(英訳)						
Development of a new tau-degrading “molecular glue” from artificial natural product extracts using the protein bead method						
1. 研究成果実績の概要						
疾病に関わるタンパク質をユビキチンリガーゼに強制的に結合させて安定化し、ユビキチン化の後、プロテアソームで分解させる化合物のことを近年「分子のり」と呼ぶ。このような「分子のり」による疾病タンパク質の分解は大変魅力的な治療法であるが、その数は未だ少なく、効率的な開発法が望まれている。本研究ではこれまで新薬が多く産まれた「天然物」からアルツハイマー病の原因タンパク質であるタウタンパク質を強制的に分解できる「分子のり」を効率的に創製する方法論を確立することを目的とした。 天然物エキスを放線菌を培養して調整し、そこに塩基性条件下、アルキルブロミドを作用させたところ、エキスを投入していたポジティブコントロールのフェノール化合物がアルキル化された。次にE3ユビキチンリガーゼの基質認識タンパク質としてcerebron(CRBN)を選択し、そのリガンドであるpomalidmideのアジド化合物を用意し、別途調整したCu試薬とともにエキス内反応を行ったところ、望みのクリック反応が進行し、アルキル化フェノールとpomalidmideのクリック体を得ることに成功した。さらに、天然物プリカチンが含まれる放線菌エキスにおいて、クリック反応を行ったところ、プリカチンとpomalidmideのクリック体を得ることに成功した。本結果は、様々な天然物エキスをを用いてクリック反応により分子のりやPROTACの候補を効率的に創製できることを示しており、当初の目的を達成した。						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
“Molecular glue” is a compound that forces disease-related proteins to bind to ubiquitin ligase. Degrading disease proteins using such “molecular glue” is a very attractive treatment method, but the number of such methods is still small, and efficient development methods are desired. The purpose of this research was to establish a methodology to efficiently create a “molecular glue” that can forcibly degrade tau protein which causes Alzheimer's disease, from “natural products” that have yielded many new drugs. Natural product extracts were prepared by culturing actinomycetes and treated with alkyl bromide under basic conditions. The positive control phenolic compound added to the extract was alkylated. Cerebron (CRBN) as a substrate recognition protein for E3 ubiquitin ligase was selected and an azide compound of its ligand pomalidmide was prepared. An in-extract reaction with a separately prepared Cu reagent was performed and a desired click reaction successfully procced. As a result, we succeeded in obtaining a click compound of alkylated phenol and pomalidmide azide. Furthermore, when we performed a click reaction on actinomycete extract containing the natural product pulicatins, we successfully obtained click compounds of pulicatins and pomalidmide. These results demonstrate that it is possible to efficiently create molecular glue and PROTAC candidates through click reactions using various natural product extracts, thus achieving our initial objective.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
吉見 麻衣, 齋藤 駿, 荒井 緑	人工天然物を用いるTau分解PROTACの創製研究	第24回天然薬物の開発と応用シンポジウム	2023年10月15日			