

Title	遷移金属触媒と一時的配向基を活用したタンパク質ペプチド結合の化学修飾
Sub Title	Metal-mediated protein modification with transient directing groups
Author	花屋, 賢悟(Hanaya, Kengo)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2022
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集(2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>抗体–薬物複合体などのバイオ医薬品創薬やケミカルバイオロジーの基礎研究において、薬物や蛍光分子などの人工分子をタンパク質の特定の位置に選択的に結合する技術（化学修飾法）が欠かせない。化学修飾法に用いる有機反応は、水溶液中、温和な反応条件（4–50°C、pH5–9程度、など）下、進行することが求められる。2000年以降、化学修飾法の研究は進展し、システイン、チロシン、トリプトファン、メチオニンなどの特徴的な反応性を利用した付加反応、酸化還元反応などによる化学修飾が報告された。しかし、これらの手法は対象のタンパク質が上記アミノ酸を持たない場合には適用できない。このような背景のもと、ボリペプチド鎖中に必ず1箇所存在するN末端アミノ酸を活用した化学修飾法を検討した。N末端にイミン形成を介して一時的に結合した配向基を利用すれば、クロスカッピング反応でN末端近傍のアミノ酸を化学修飾できると考えた。</p> <p>本年度は、市販の生理活性ペプチドに対し、種々の芳香族アルデヒドを一時的配向基として用いるカッピング反応を試みた。すると予期せぬことに、銅イオン存在下、2-ピリジンカルボキシアルデヒドを作用させると、N末端アミノ酸がアルドール反応し、選択的に化学修飾されることを見出した。この反応は種々の生理活性ペプチド、タンパク質でも同様に進行した。当初目的としたカッピング反応ではないが、新たな形式の化学修飾法を開発することができた。</p> <p>The chemical modification of proteins plays a prominent role in both fundamental research and industrial applications. The chemical modification requires a reaction proceeding with high chemo- and regio-selectivity under biocompatible conditions. Sophisticated strategies for selective modification of cysteine, tyrosine, tryptophan, and methionine have been developed. As a compatible approach, we envisaged a metal-mediated coupling reaction using a transient directing group for selective modification of amino acids adjacent to the N-terminus.</p> <p>We have examined metal-mediated coupling reactions using aryl aldehydes as transient-directing groups. In the course of the study, we newly found that 2-pyridinecarboxaldehyde derivatives underwent a copper(II)-mediated aldol reaction at the N-terminus under physiological conditions. The reaction proceeds via the metal complex of the Schiff base of the N-terminal amino acid. The reaction can be applied for N-terminal selective modifications of proteins and peptides.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002-0023

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.

2021年度 福澤基金研究補助研究成果実績報告書

2022年4月15日

研究代表者	所属	薬学部	職名	専任講師	補助額	1,500 千円
	氏名	花屋 賢悟	氏名（英語）	Kengo Hanaya		

研究課題（日本語）

遷移金属触媒と一時的配向基を活用したタンパク質ペプチド結合の化学修飾

研究課題（英訳）

Metal-mediated protein modification with transient directing groups

研究組織

氏名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
花屋賢悟 (Kengo Hanaya)	薬学部・専任講師

1. 研究成果実績の概要

抗体—薬物複合体などのバイオ医薬品創薬やケミカルバイオロジーの基礎研究において、薬物や蛍光分子などの人工分子をタンパク質の特定の位置に選択的に結合する技術（化学修飾法）が欠かせない。化学修飾法に用いる有機反応は、水溶液中、温和な反応条件（4–50°C、pH5–9程度、など）下、進行することが求められる。2000年以降、化学修飾法の研究は進展し、システイン、チロシン、トリプトファン、メチオニンなどの特徴的な反応性を利用した付加反応、酸化還元反応などによる化学修飾が報告された。しかし、これらの手法は対象のタンパク質が上記アミノ酸を持たない場合には適用できない。このような背景のもと、ポリペプチド鎖中に必ず1箇所存在するN末端アミノ酸を活用した化学修飾法を検討した。N末端にイミン形成を介して一時的に結合した配向基を利用すれば、クロスカッティング反応でN末端近傍のアミノ酸を化学修飾できると考えた。

本年度は、市販の生理活性ペプチドに対し、種々の芳香族アルデヒドを一時的配向基として用いるカップリング反応を試みた。すると予期せぬことに、銅イオン存在下、2-ピリジンカルボキシアルデヒドを作用させると、N末端アミノ酸がアルドール反応し、選択的に化学修飾されることを見出した。この反応は種々の生理活性ペプチド、タンパク質でも同様に進行した。当初目的としたカップリング反応ではないが、新たな形式の化学修飾法を開発することができた。

2. 研究成果実績の概要（英訳）

The chemical modification of proteins plays a prominent role in both fundamental research and industrial applications. The chemical modification requires a reaction proceeding with high chemo- and regio-selectivity under biocompatible conditions. Sophisticated strategies for selective modification of cysteine, tyrosine, tryptophan, and methionine have been developed. As a compatible approach, we envisaged a metal-mediated coupling reaction using a transient directing group for selective modification of amino acids adjacent to the N-terminus.

We have examined metal-mediated coupling reactions using aryl aldehydes as transient-directing groups. In the course of the study, we newly found that 2-pyridinecarboxaldehyde derivatives underwent a copper(II)-mediated aldol reaction at the N-terminus under physiological conditions. The reaction proceeds via the metal complex of the Schiff base of the N-terminal amino acid. The reaction can be applied for N-terminal selective modifications of proteins and peptides.

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)