

Title	イエゾシドの第二の標的分子同定
Sub Title	Second-target protein identification of iezoside
Author	栗澤, 尚瑛(Kurisawa, Naoaki)
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	まず、イエゾシドの構造活性相関を検討した。具体的には、18位および19位の絶対立体配置について可能な4種のジアステレオマーを合成した。さらに、当該の立体配置が異なる中間体を用いてペプチド簡略体、アグリコンを合成し、計12種の類縁体について生物活性を比較した。その結果、ペプチド部分は増殖阻害活性とSERCA阻害活性に必須である一方、糖や18、19位の立体配置はSERCA阻害活性と比較し、増殖阻害活性においてより重要であることが判明した。 続いて、生体分子との相互作用を検出するためのプローブ合成に着手した。構造活性相関の結果から、糖の存在は増殖阻害活性に重要であるものの、糖自体への修飾は許容できることが判明したため、当初は合成した(18R,19R)および(18S,19R)イエゾシドの糖の遊離水酸基に直接ビオチンプローブを導入することを試みた。しかし、この遊離水酸基は非常に反応性が低く、種々の反応条件を検討したがビオチンの導入は困難であった。そこで方針を変更し、クリック反応を用いて後から種々の官能基(ビオチン、蛍光基など)を特異的に導入できる末端アルキンを含む糖を合成し、それをグリコシル化したイエゾシドプローブを全合成することとした。現在、末端アルキン含有糖を取り付けたポリケチド配糖体まで合成が完了しており、今後ペプチド部分と縮合することでプローブを完成させる。合成したプローブについてはアジドを含むビオチンや蛍光基をクリック反応により導入し、作用機序解明の足掛かりとする。さらに、理化学研究所との共同研究により、増殖阻害活性の弱い(18S,19R)-イエゾシドの感受性を天然型(18R,19R)まで増強させるタンパク質、または天然型の感受性を(18S,19R)体まで減弱するタンパク質をSiRNAライブラリーから探索している。現在、天然型のイエゾシドの示す強力な細胞での生物活性は、第二の標的分子の存在以外にも、細胞内への取り込まれやすさや排出されづらさといったトランスポーターの関与の可能性も考えており、今後はその観点からの研究を進める。 Firstly, the structure-activity relationship of the iezosides was investigated. As a results, the peptide moiety was essential for the growth-inhibitory and SERCA-inhibitory activities, while the sugar and the absolute configurations at positions 18 and 19 are more important for the growth-inhibitory activity compared to the SERCA-inhibitory activity. Subsequently, I try to synthesize the terminal alkyne iezoside probe for introducing with azide-containing biotin and fluorescent groups by a click reaction.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230254

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	助教（有期）	補助額	500千円 （特B）
	氏名	栗澤 尚瑛	氏名（英語）	Naoaki Kurisawa		
研究課題（日本語）						
イエゾシドの第二の標的分子同定						
研究課題（英訳）						
Second-Target Protein Identification of lezoside						
1. 研究成果実績の概要						
まず、イエゾシドの構造活性相関を検討した。具体的には、18位および19位の絶対立体配置について可能な4種のジアステレオマーを合成した。さらに、当該の立体配置が異なる中間体を用いてペプチド簡略体、アグリコンを合成し、計12種の類縁体について生物活性を比較した。その結果、ペプチド部分は増殖阻害活性とSERCA阻害活性に必須である一方、糖や18、19位の立体配置はSERCA阻害活性と比較し、増殖阻害活性においてより重要であることが判明した。 続いて、生体分子との相互作用を検出するためのプローブ合成に着手した。構造活性相関の結果から、糖の存在は増殖阻害活性に重要であるものの、糖自体への修飾は許容できることが判明したため、当初は合成した(18R,19R)および(18S,19R)イエゾシドの糖の遊離水酸基に直接ビオチンプローブを導入することを試みた。しかし、この遊離水酸基は非常に反応性が低く、種々の反応条件を検討したがビオチンの導入は困難であった。そこで方針を変更し、クリック反応を用いて後から種々の官能基(ビオチン、蛍光基など)を特異的に導入できる末端アルキンを含む糖を合成し、それをグリコシル化したイエゾシドプローブを全合成することとした。現在、末端アルキン含有糖を取り付けたポリケチド配糖体まで合成が完了しており、今後ペプチド部分と縮合することでプローブを完成させる。合成したプローブについてはアジドを含むビオチンや蛍光基をクリック反応により導入し、作用機序解明の足掛かりとする。 さらに、理化学研究所との共同研究により、増殖阻害活性の弱い(18S,19R)-イエゾシドの感受性を天然型(18R,19R)まで増強させるタンパク質、または天然型の感受性を(18S,19R)体まで減弱するタンパク質をSiRNAライブラリーから探索している。現在、天然型のイエゾシドの示す強力な細胞での生物活性は、第二の標的分子の存在以外にも、細胞内への取り込まれやすさや排出されづらさといったトランスポーターの関与の可能性も考えており、今後はその観点からの研究も進める。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Firstly, the structure-activity relationship of the iezosides was investigated. As a results, the peptide moiety was essential for the growth-inhibitory and SERCA-inhibitory activities, while the sugar and the absolute configurations at positions 18 and 19 are more important for the growth-inhibitory activity compared to the SERCA-inhibitory activity. Subsequently, I try to synthesize the terminal alkyne iezoside probe for introducing with azide-containing biotin and fluorescent groups by a click reaction.						
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）			
栗澤尚瑛	新規天然物イエゾシドの作用機構解明	2023年度【先端モデル動物支援プラットフォーム】成果発表会	2024.2.9			