

Title	セラノスティクスへの応用を志向した、N末端アミノ酸の二段階化学修飾法の開発
Sub Title	Dual functionalization of N-termini of polypeptides
Author	花屋, 賢悟(Hanaya, Kengo)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	創薬やケミカルバイオロジーにおいて、ポリペプチドの特定のアミノ酸残基上に薬物や蛍光分子などの人工分子を導入する手法（化学修飾法）の開発が求められている。N末端アミノ酸は一本のポリペプチド鎖につき1箇所存在する。そのため、N末端アミノ酸の化学修飾法は、さまざまなポリペプチドに適用可能であると考えられる。本研究では、含窒素芳香族アルデヒドと金属イオンを組み合わせたアルドール反応を活用することにより、中性緩衝液中でN末端アミノ酸を選択的に化学修飾する手法を開発した。 8残基のペプチドに対し、pH 7.5の緩衝液中、ある種の含窒素芳香族アルデヒドとニッケルイオンを組み合わせると、アルドール反応した生成物が得られた。アルドール反応の生成物に弱酸性条件下、別途アルデヒドを作用させるとPictet-Spengler反応が進行した。これによりN末端アミノ酸上に2種類の人工分子を導入することに成功した。この一連の反応はタンパク質においても進行した。本反応を利用し、蛍光分子と生理活性分子を導入した抗体を調製することに成功した。 Bioconjugation reactions have been continuously developed to fulfill the growing demand for applications in both industrial applications and fundamental chemical biology research. Since the most polypeptides possess the N-terminus as a unique reactive site, N-terminal selective modifications can provide modified polypeptides with uniform properties and structures. In this research, we explore the N-terminal selective dual modification via nickel(II)-mediated aldol reaction with heteroaromatic aldehyde at neutral pH and the following Pictet-Spengler reaction with heteroaromatic aldehydes at weakly acidic pH. The methodology allows to attach two artificial molecules such as drugs, fluorophores, and PEG in various combination to not only short peptides but also a therapeutic antibody consisting of more than 1300 residues.
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=KO12003001-20230001-0016

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 福澤基金研究補助研究成果実績報告書

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）						
セラノスティクスへの応用を志向した、N末端アミノ酸の二段階化学修飾法の開発						
研究課題（英訳）						
Dual functionalization of N-termini of polypeptides						
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						
創薬やケミカルバイオロジーにおいて、ポリペプチドの特定のアミノ酸残基上に薬物や蛍光分子などの人工分子を導入する手法（化学修飾法）の開発が求められている。N末端アミノ酸は一本のポリペプチド鎖につき1箇所存在する。そのため、N末端アミノ酸の化学修飾法は、さまざまなポリペプチドに適用可能であると考えられる。本研究では、含窒素芳香族アルデヒドと金属イオンを組み合わせたアルドール反応を活用することにより、中性緩衝液中でN末端アミノ酸を選択的に化学修飾する手法を開発した。 8残基のペプチドに対し、pH 7.5の緩衝液中、ある種の含窒素芳香族アルデヒドとニッケルイオンを組み合わせて作用させると、アルドール反応した生成物が得られた。アルドール反応の生成物に弱酸性条件下、別途アルデヒドを作用させるとPictet-Spengler反応が進行した。これによりN末端アミノ酸上に2種類の人工分子を導入することに成功した。この一連の反応はタンパク質においても進行した。本反応を利用し、蛍光分子と生理活性分子を導入した抗体を調製することに成功した。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Bioconjugation reactions have been continuously developed to fulfill the growing demand for applications in both industrial applications and fundamental chemical biology research. Since the most polypeptides possess the N-terminus as a unique reactive site, N-terminal selective modifications can provide modified polypeptides with uniform properties and structures. In this research, we explore the N-terminal selective dual modification via nickel(II)-mediated aldol reaction with heteroaromatic aldehyde at neutral pH and the following Pictet-Spengler reaction with heteroaromatic aldehydes at weakly acidic pH. The methodology allows to attach two artificial molecules such as drugs, fluorophores, and PEG in various combination to not only short peptides but also a therapeutic antibody consisting of more than 1300 residues.						
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）	
花屋 賢悟・渡邊 俊 佑・和田 雄貴・河 野 正規・東林 修平・ 須貝 威	超原子価ヨウ素試薬を用いた、水中での酸化的カップリン グ反応によるトリプトファン含有ペプチドの化学修飾		日本薬学会第144年会		240331	
花屋 賢悟・和田 雄 貴・河野 正規・田 口 和明・松元一明・ 東林 修平・須貝 威	アルドール反応を用いたN末端アミノ酸の化学修飾		日本化学会第104春季年会		240321	
花屋 賢悟・渡邊 俊 佑・東林 修平・須 貝 威	酸化的カップリング反応による トリプトファン含有ペプ チドの化学修飾		第67回日本薬学会 関東支 部大会		230916	