

薬学会賞受賞研究

関連記事9~12面

自然に学ぶペプチド・

タンパク質化学の開拓



徳島大学大学院医歯薬学研究部教授

大高 章

ペプチド・タンパク質化学
発展に資する方法論の創出
に至ったので紹介する。

SEALide ペプチド
の開発と One-pot
連続 NCL 法の開発、SE
Alide 含有標的ラベル
化試薬の開発

細胞膜にある膜タンパク質は、受容体やイオンチャネルとして機能し、生体恒常性維持に不可欠である。これを化学合成したいというのが、ペプチド・タンパク質合成化学者にとっての夢の一つである。私もこの夢を抱き、実現へのヒントをタンパク質自己編集反応である「インテインシステム」に求めた(図1)。これは、三つのアシル基転移反応が連続的に起こり、インテイン含有タンパク質からインテイン配列が脱落するものである。本システムの N-S アシル転移段階(図1①)およびアミノ酸側鎖が介在したアミド切断と S-N アシル転移(図1③)を化学的に模倣し、夢に近づこうと考えた。その過程で

チオエステルを用いる NCL 法は、タンパク質合成に必須のアミド形成法であるが、チオエステル合成、そして長鎖タンパク質合成のため NCL 法の同一反応容器(One-pot)での連続的実施が困難であった。N-S アシル転移段階を模倣した SEALide ペプチド7を開発、リン酸塩による N-S アシル転移促進を明らかにし、前述の隘路拡張に努めた。また、チオエステル体への変換の酸塩基触媒(リン酸塩)による促進に着目、タンパク質表面を酸塩基触媒クラスターと見なし、タンパク質への結合により活性化される SEALide 含有タンパク質ラベル化試薬の開発を行った(図2A)。

図1 研究遂行の教科書としたタンパク質編集反応「インテインシステム」

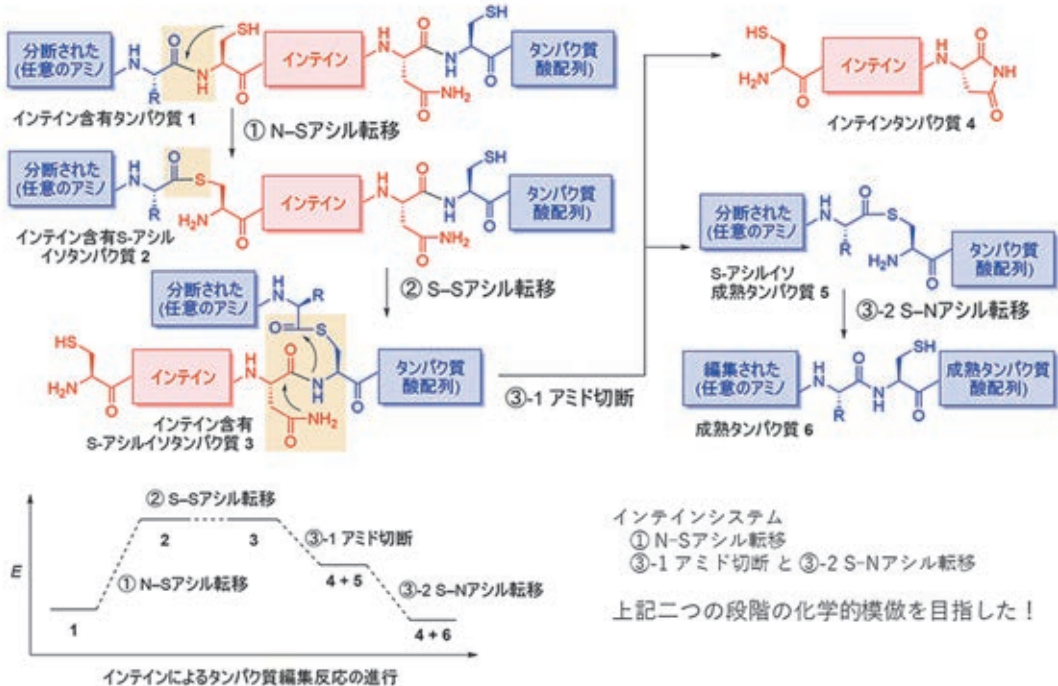
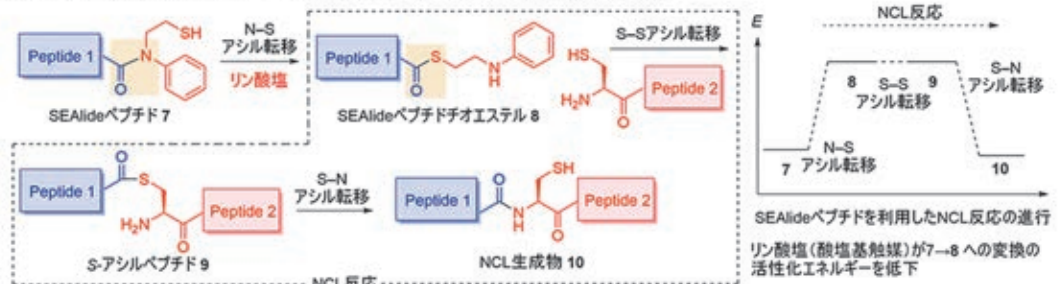
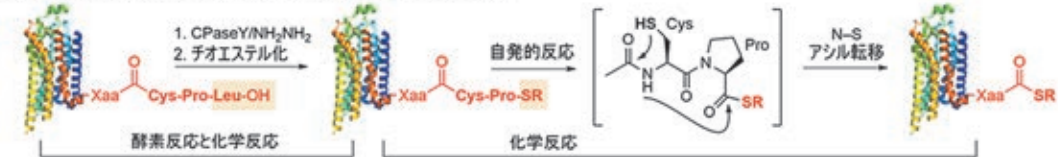


図2 受賞対象研究の概要

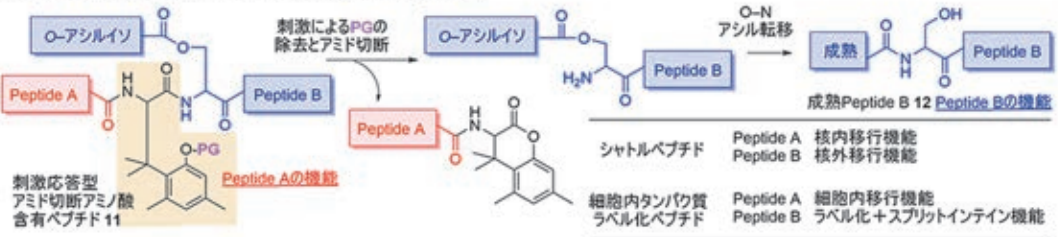
(A) SEALide ペプチドの開発と One-pot 連続 NCL 法の開発、SEAlide 含有標的ラベル化試薬の開発



(B) 発現タンパク質チオエステル化法の開発 (CPaseY-Cys-Pro エステル法)



(C) 刺激応答型アミド切断アミノ酸の開発とペプチド機能変換への展開



発現タンパク質チオエステル化法の開発 (CPaseY-Cys-Pro エステル法)

ある。前述の SEALide は人工ユニットを利用したチオエステル調製であるが、天然アミノ酸からなる発現タンパク質を自在にチオエステルに変換でき

ば、NCL法を利用し、多様な人工タンパク質の半合成が可能となる。化学的手法を基盤に本課題に挑戦、Ni錯体形成および S-S シン

あるいは酵素処理により切断されるアミド結合切断シグナルとならない刺激を、アミド切断シグナルへと変換するアミノ酸の開発を行った。フェノール性水

さらに、本アミノ酸とアシル転移反応を融合し、ペプチド機能変換への展開として核から細胞質に移行するシャトルペプチドや細胞内タンパク質修飾試薬の開

発した。2005年徳島大学への異動を契機に開始したものである。研究に携わってくれた関係者すべてに、紙面を借りて感謝したい。

2種類とカルボキシペプチダーゼ Y (CPaseY) による酵素反応と化学反応を融合した CPaseY-Cys-Pro エステル法、計3種の方法論を開発した(図2B)。

刺激応答型アミド切断アミノ酸の開発とペプチド機能変換への展開

発に成功した(図2C)膜タンパク質を合成したいの思いから、自然にヒントを求め、そこに派生した研究である。膜タンパク質合成は未達成だが、紹介した成果がペプチド・タンパク質、さらには関連研究領域の発展に寄与できれば望外の幸である。なお、紹介した研究の大半は

薬局実務実習に行く前に知っておきたい法律知識

著者：白神 誠 A5判/203頁/定価2,200円(本体2,000円+税10%)

薬事日報社 書籍のご注文は、オンラインショップ(<https://yakuji-shop.jp/>)または、書籍注文FAX03-3866-8408まで。

「薬学生」「指導薬剤師」に役立つ!

薬学生が実務実習に向けて知っておくべき法規・制度の知識を会話形式でわかりやすく解説。実務の内容と関連する法律を結びつけた学習ができる。

POINT

- 実務に沿った会話形式で解説することで、その場面を思い描きながら学べる。
- 項目ごとに要点をまとめた「Key points」を記載し、知識の整理ができる。



詳細・購入はこちら