

2024年2月13日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## ペプチドのピンポイント修飾を実現 創薬や生命現象の解明への利用に期待

### 【発表のポイント】

- ペプチドは、さまざまなタンパク質や生物活性物質を構成する構造で、創薬研究や生命現象の解明のための精密な構造修飾法が求められています。しかし、さまざまな反応性を持つアミノ酸残基が含まれるため、均一な修飾は容易ではありませんでした。
- リシンなどの反応性の高い構造を持つペプチドであっても、N末端の1ヶ所だけにピンポイントで複数のモジュールを導入できる触媒反応の開発に成功しました。
- 本手法によって、機能性モジュールの均一かつ効率的な導入が可能となり、新たな医薬品の探索や生命現象の解明への貢献が期待されます。

### 【概要】

ペプチド構造は、さまざまなタンパク質や生物活性物質を構成しています。ペプチドを精密に構造修飾することができれば、創薬研究や生命現象の解明の進展が期待できます。しかし、ペプチドには多数の反応性官能基が存在するため、特定の位置だけを狙った均一な修飾は容易ではありませんでした。

東北大学大学院薬学研究科の金本和也助教と、中央大学理工学部応用化学科大学院生の町田陽佳氏は、ペプチド鎖に通常1ヶ所しか存在しないN末端をピンポイントに修飾する触媒反応の開発に成功しました。本手法は、リシン残基をはじめとする反応性の高いアミノ酸残基の存在下でも、N末端のみでピンポイントで反応を行うことができます。本研究成果は、ペプチド構造改変法としての創薬研究への利用や、蛍光性分子の導入によるイメージングなどにより、さまざまな生命科学研究に寄与するものと期待されます。

本研究成果は2024年1月28日付で、科学誌 *Angewandte Chemie International Edition* にオンライン掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

ペプチド構造<sup>(注1)</sup>は、様々なタンパク質や生物活性物質を構成する構造であり、多彩な生命現象に関与することから、創薬研究や生命現象の解明を目的とした精密な構造修飾が必要とされています。その一方で、ペプチド鎖は、強い求核性を有するリシン残基<sup>(注2)</sup>をはじめとしてさまざまなアミノ酸残基から構成されるため、多数の反応性官能基が存在し、反応位置や反応個数が制御された均一な生成物を得ることは容易ではありませんでした（図1）。

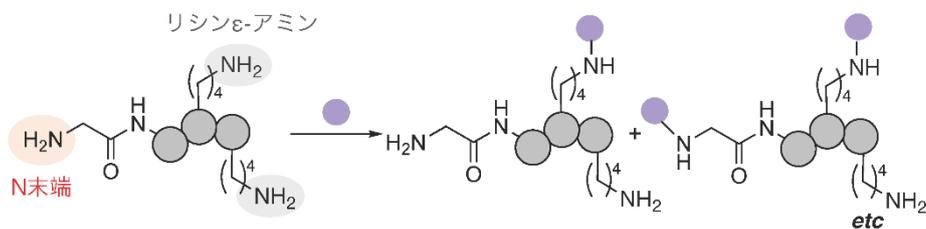


図1. ペプチド修飾の課題：反応点が多く均一な変換は困難

### 今回の取り組み

東北大学大学院薬学研究科の金本和也助教と、中央大学工学部応用化学科の大学院生の町田陽佳氏は、ペプチド鎖に通常1ヶ所しか存在しないN末端のアミノ基をピンポイントに狙って修飾を行える手法を開発しました（図2）。研究チームは、ペプチドN末端のアミノ基が、アルデヒドとの脱水縮合を介してアゾメチンイリド<sup>(注3)</sup>とよばれる高反応性の化学種へと変換できることに着目しました（図3）。このような化学種は、高い求核性をもつリシン残基やペプチド鎖の内部からは発生しません。発生したアゾメチンイリドをアルケンの一種であるマレイミドと[3+2]環化付加<sup>(注4)</sup>させることで、結果としてN末端のみを特異的にアルデヒド・マレイミドの2分子と連結させることに成功しました。

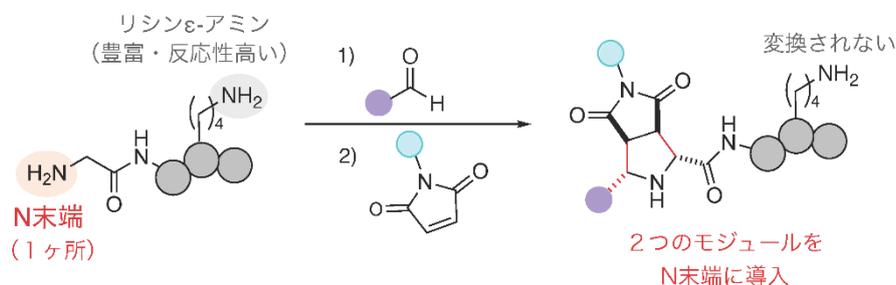


図2. 本研究：N末端のみに2つのモジュールを導入する手法

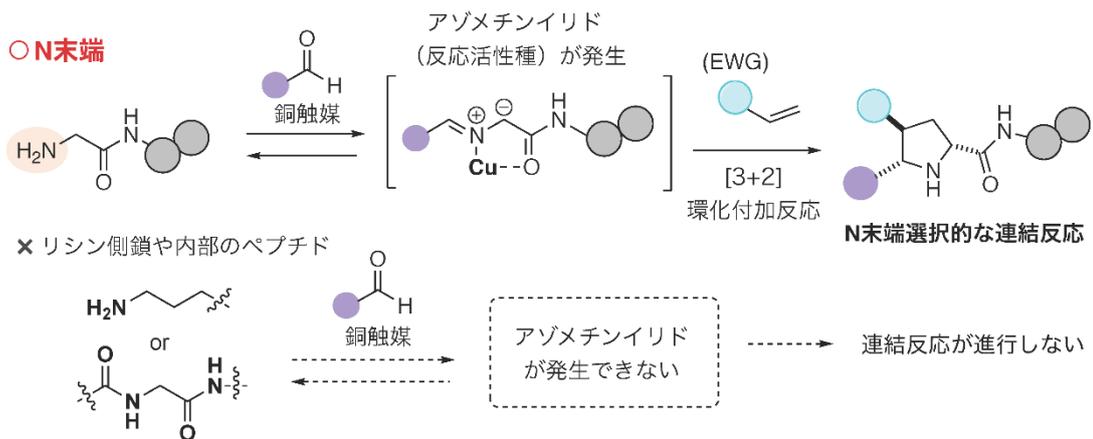
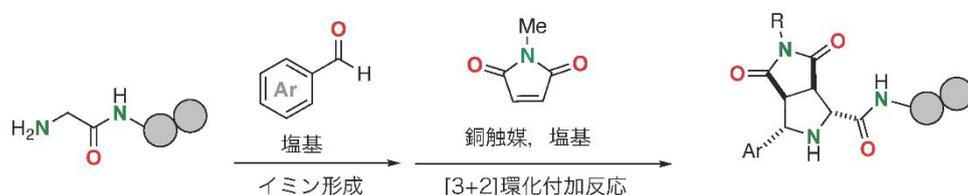


図 3. N 末端選択性の原理

本手法は、銅触媒を用いる温和な反応条件下で極めて高い収率で実施することができます。アルデヒド、マレイミドとの 2 段階の結合形成は、ワンポット反応<sup>(注5)</sup>によって不安定な中間体を取り出す必要なく行えるため、ペプチドに対して機能の異なる 2 種類のモジュールを一気に導入することが可能です。本反応は、高い求核性をもつリシン残基をはじめとする様々なアミノ酸残基の存在下でも影響を受けることなく円滑に進行し、多彩なアミノ酸残基からなる 26 残基の長鎖のペプチドを用いた場合にも効率よく進行しました (図 4)。



26残基からなるポリペプチドにも適用できた

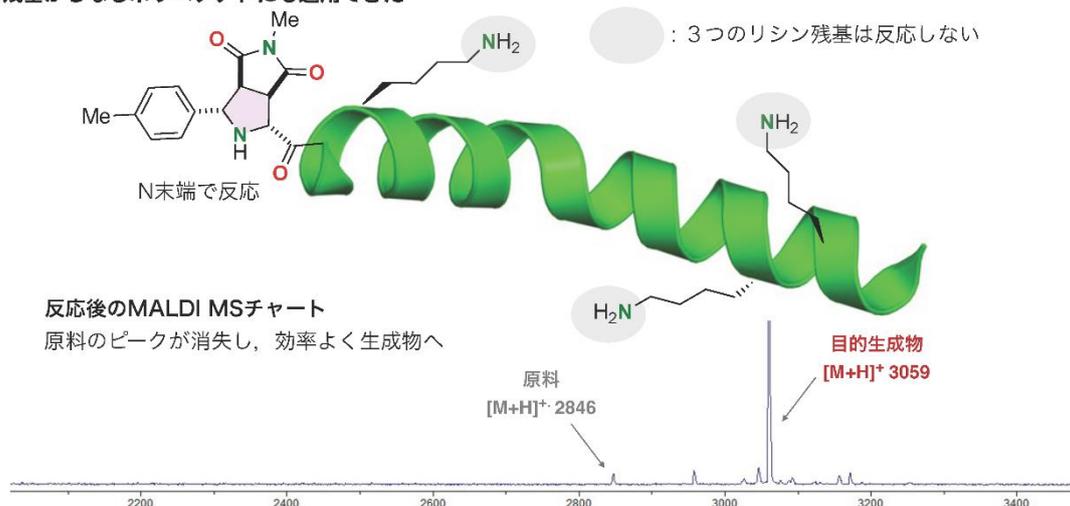


図 4. 様々なアミノ酸残基を持つポリペプチドへの利用

## 今後の展開

本手法は、N 末端選択的に複数のモジュール連結を行える初めての報告例であり、ペプチド構造改変による創薬研究への利用や、複数の検出部位の導入によるマルチモダリティプローブとしての利用などを通じて、さまざまな生命科学的研究に寄与するものと期待されます。

### 【謝辞】

本研究は、加藤記念バイオサイエンス振興財団、東京生化学研究会、高橋産業経済財団、有機合成化学協会 Meiji Seika ファルマ研究企画賞、上原記念生命科学財団、ノバルティス科学振興財団、薬学研究奨励財団、および JSPS 科研費（若手研究 JP20K15288、JP22K14687）の支援を受けて行われました。

### 【用語説明】

- 注1. ペプチド構造は、複数のアミノ酸残基がペプチド結合（-CONH-）を介して連結された分子のことで、様々な生命現象に関与することから、自在な構造修飾が求められている。
- 注2. リシンは必須アミノ酸の1つで、側鎖に高い求核性を持つ 4-アミノブチル基を有する。反応性が高いため、分子連結のための反応点として盛んに用いられてきたが、タンパク質などの表面に多く露出するため反応位置のばらつきが生じやすいことが課題とされてきた。
- 注3. アゾメチンイリドは、アミノ酸誘導体から容易に発生可能な 1, 3-双極子であり、アミノ酸の変換に盛んに用いられてきた。一方で、ペプチドから発生させたアゾメチンイリドの利用はこれまで極めて限定的であった。
- 注4. ある  $\pi$  電子系に対して別の  $\pi$  電子系が付加を起こして環を形成する反応。関与する  $\pi$  電子系の骨格原子の数が今回のように 3 個と 2 個の場合、[3+2]環化付加と称される。2022 年ノーベル化学賞の対象となったアジドとアルキンの環化（クリック反応）も、[3+2]環化の一種。
- 注5. ワンポット反応とは、複数の反応を 1 つの反応容器で行うことで、連続的な分子変換を行える点などで望ましいとされる。

**【論文情報】**

タイトル： N-Terminal-Specific Dual Modification of Peptides through Copper-Catalyzed [3+2] Cycloaddition

著者： Haruka Machida、Kazuya Kanemoto\*

\*責任著者： 東北大学大学院薬学研究科 助教 金本和也

掲載誌： Angewandte Chemie International Edition

DOI： 10.1002/anie.202320012

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202320012>

**【問い合わせ先】**

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

助教 金本和也

TEL: 022-795-6815

Email: Kazuya.kanemoto.a1@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科 総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp