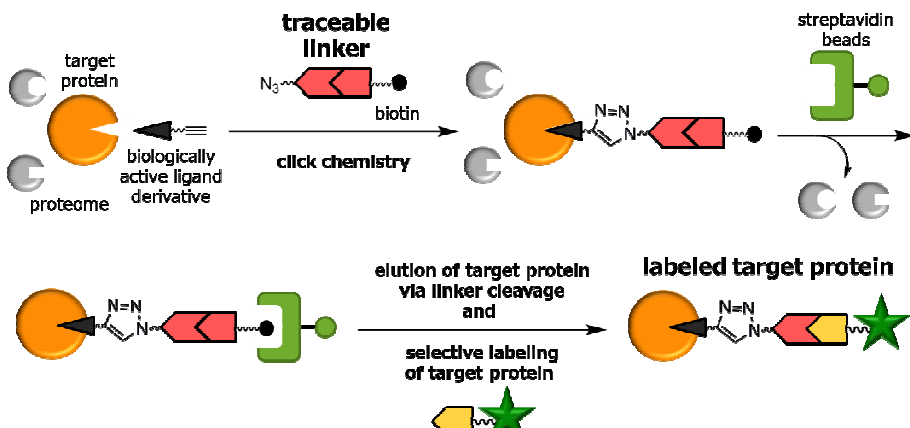


論文内容要旨

| | | | |
|--|--|-----|-------|
| 報告 番号 | 甲 創 第 38 号 | 氏 名 | 森崎 巧也 |
| 学位論文題目 | Development of N-S-acyl-transfer-based chemical tool for target identification of drug candidates (創薬候補化合物の標的同定のための N-S アシル基転移を基盤としたケミカルツールの開発研究) | | |
| <p>天然物やペプチドなどの標的未知生物活性物質を創薬展開する際、その標的となるタンパク質のプロテオームからの精製が重要な課題となる。標的タンパク質精製ツールとして近年、著者らを含むいくつかのグループより、標的タンパク質の濃縮および選択的ラベル化を可能とするトレーサブルリンカーが報告された (Figure 1)。本リンカーを用いた精製法ではまず、光親和性標識や Activity-Based Probe (ABP) などにより標的タンパク質へ選択的にアルキンを導入する。続いて、アジド-アルキン環化反応、いわゆるクリックケミストリーを用いビオチン部位を有するトレーサブルリンカーを導入した後、アビジンビーズを用いて精製する。最後にリンカーの切断により標的タンパク質を溶出させ、さらに、リンカー切断により生じる官能基を足掛かりとして標的タンパク質の選択的ラベル化を行う。その結果、溶出後に非標的が混入しようともラベルを指標として標的の同定が容易に行える設計である。しかしながら、従来のトレーサブルリンカーはリンカーの切断もしくはラベル化に可逆反応を用いるため、予期しないリンカーの切断やラベル化部位の脱離が危惧される。そこで著者は不可逆反応を基盤とした新規トレーサブルリンカーの開発に着手した。</p>  <p>Figure 1. Purification and selective labeling of target proteins using traceable linker.</p> <p>新規トレーサブルリンカーを開発するにあたり、著者は所属研究室で開発されたチオエステルを生成する補助基に着目した。本補助基は通常、安定なアミド体として存在している。しかしながら、リン酸塩の添加をトリガーとしてアミド体から活性なチオエステル体へと変換される。さらに生じたチオエステルはシステインなどの様々な求核剤と反応する。著者は、これがリン酸塩の添加をトリガーとした不可逆的求核反応であり、本不可逆反応を基盤とした新規トレーサブルリンカーの開発を行うこととした。</p> <p>まず、著者は本補助基を導入した 2 種類のトレーサブルリンカーを合成した。また、クリックケミストリーによるアルキニル化モデル標的タンパク質へのリンカーの導入、アビジンビーズからのリンカー切断による溶出および選択的可視化に成功した。さらにプロテオーム中からのアルキニル化モデル標的タンパク質の精製・選択的可視化にも成功した。現在、本トレーサブルリンカーを用いた標的未知生物活性化合物の標的の同定に取り組んでいるところである。</p> | | | |