

「新規機能創出を目指した分子技術の構築」
平成 24 年度採択研究代表者

H27 年度
実績報告書

菅 裕明

東京大学 大学院理学系研究科
教授

擬天然物の新機能創出分子技術

§ 1. 研究実施体制

(1)「菅」グループ

① 研究代表者:菅 裕明 (東京大学 大学院理学系研究科 化学専攻、教授)

② 研究項目

平成26 年度は下記の 5 項目について、研究を進めた。なお①は平成 26 年度までに達成、

②～⑤は平成 26 年度からの継続研究である。

- ① ヘテロ環合成酵素の人工改変と短鎖ヘテロ環含有ペプチドの迅速合成
- ② 短鎖ヘテロ環含有擬天然物活性種探索に向けた RaPID-P システムの確立
- ③ Ψ (CH_2NH) 含有ペプチドの合成
- ④ 連続チアゾールの合成
- ⑤ 酸化酵素によるアゾールの合成

§ 2. 研究実施の概要

① ヘテロ環合成酵素の人工改変と短鎖ヘテロ環含有ペプチドの迅速合成

平成 26 年度までに達成した。本研究は②の応用研究へと展開している。

② 短鎖ヘテロ環含有擬天然物活性種探索に向けた RaPID-PatD システムの確立

LP-PatD の開発による知見をもとに、活性種の探索を可能にするディスプレイシステム RaPID-LP-PatD システムの確立を進めた。RaPID システムは大環状特殊ペプチドをディスプレイし、高活性種を獲得する技術として菅研で既に確立された技術である。これに上記の LP-PatD を組み込み、チアゾリン環含有特殊ペプチドをディスプレイする RaPID-LP-PatD システムの確立を進めた。平成 27 年度は、このシステムを用いた 2 種類のタンパク質標的に結合する活性種の探索を試みた(結果は非公開)。また、これに並行して、野生型 PatD を用いた RaPID-PatD システムの構築を達成した(結果は非公開)。

③ Ψ (CH_2NH) 含有ペプチドの合成

本研究では、 Ψ (CH_2NH) 含有ペプチドの合成を達成した。本研究では、PatD を用いてチアゾリン環をペプチド鎖に導入、適切な還元剤を用いてチアゾリン環を化学的に還元することで、 Ψ (CH_2NH) 含有ペプチドの合成法を確立した。さらに、還元で生成したチオール基を脱硫することでアラニン残基に変換できることも立証した。

④ 連続チアゾールの合成

本研究では、システイン残基を連続で入れたペプチドに PatD でチアゾリン基に変換した場合、下流のチアゾリン基は自動酸化を受け、チアゾール基へと変換されることを発見した。条件検討をした結果、適切な酸化試薬を用いることで効率よく連続チアゾール基をもつペプチドへと誘導できる技術を確立した(詳細は未公開)。

⑤ 酸化酵素によるアゾールの合成

本研究では、あるアゾリン酸化酵素を FIT-PatD システムと組み合わせることで、非常に効率よくアゾール含有ペプチドを合成できることが判明した。この方法論を技術として確立すべく、検討を進めた(詳細は未公開)。