

2025 年 1 月 28 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

アミノ酸/ペプチドへのジスルフィド連結法を開発 創薬や薬物送達への利用につながる成果

【発表のポイント】

- 2 つの硫黄原子がつながるジスルフィド構造^(注 1)は、創薬研究や生体内の薬物送達などにおいて重要です。しかし、アミノ酸やペプチド^(注 2)の α 位にジスルフィド結合を導入する手法は未開拓でした。
- アミノ酸等価体のアズラクトン^(注 3)に対して、穏和にジスルフィド構造を導入できる反応の開発に成功しました。アミノ酸部位は更なる変換が可能であり、機能性分子の連結やペプチド鎖の伸長に利用できます。
- 本手法により、アミノ酸誘導体やペプチドの α 位にジスルフィドを介して医薬品分子や蛍光分子などの有用な化合物を連結できるため、生命科学研究への貢献が期待されます。

【概要】

ジスルフィド構造は、創薬研究に加えて、生体内で切断可能な連結部（リンカー）として薬物送達などにも利用されています。そのため、ジスルフィド構造に、多彩な生体分子を構成するアミノ酸やペプチドを導入する手法の開発が求められています。しかし、ジスルフィド試薬が未発展であることもあり、アミノ酸やペプチドの α 位にジスルフィド結合を連結することは困難でした。

東北大学大学院薬学研究科の金本和也 助教、吉戒直彦 教授、岩田真輝 大学院生、鷹見優月 大学院生、浅沼隼人 大学院生、大野響己 学部生と、中央大学大学院 理工学研究科の細野兼矢 大学院生らの研究グループは、アミノ酸等価体のアズラクトンに対してジスルフィド構造を導入する反応の開発に成功しました。本手法は幅広いジスルフィドの合成に利用できるのみならず、開環を伴う更なる変換によってペプチド鎖や医薬品分子など多彩な有用化合物に連結できるため、創薬研究や薬物送達などへの利用を通じて、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。

本研究結果は 2025 年 1 月 7 日付で科学誌 Chemical Science にオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

ジスルフィド構造は、多彩な生物活性天然物に含まれるほか、環状ペプチドの形成への利用などの観点から創薬研究において重要な構造です（図 1A）。また、生体内で切り離しできる性質を利用して、薬物送達のためのリンカーなどにも戦略的に利用されています。そのため、ジスルフィド構造の両側に多彩な構造を導入できる手法を開発できれば、これらの生命科学研究の進展への貢献が期待できます。しかし、非対称な構造を持つジスルフィドの精密な合成は未だ難しく、特に、多彩な生命現象に関与するアミノ酸やペプチドの α 位にジスルフィド結合を導入する手法は知られていませんでした（図 1B）。

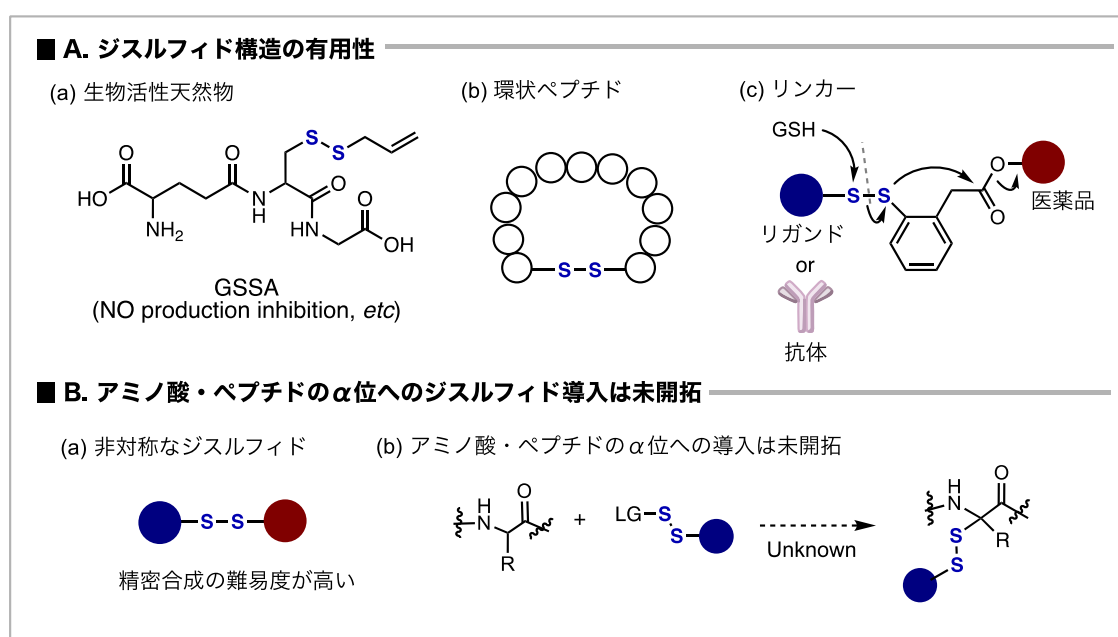
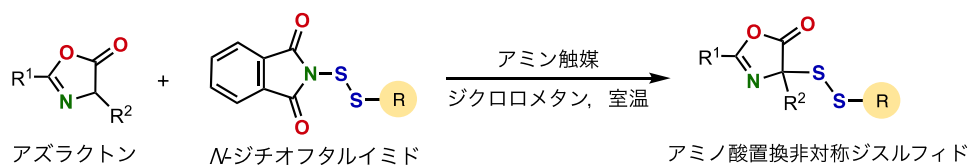


図 1. アミノ酸やペプチドの α 位へのジスルフィド導入の背景

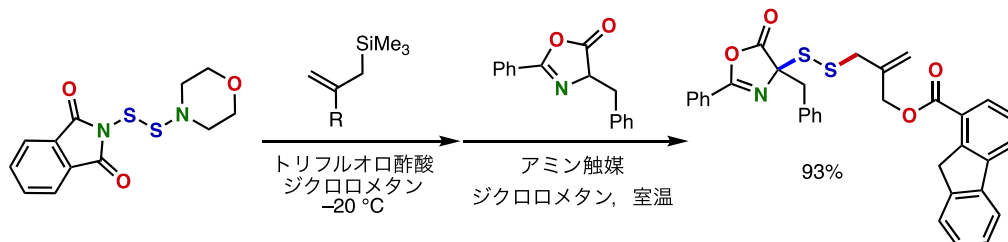
今回の取り組み

東北大学大学院薬学研究科の金本和也 助教、吉戒直彦 教授、岩田真輝 大学院生、鷹見優月 大学院生、浅沼隼人 大学院生、大野響己 学部生と、中央大学理工学部の細野兼矢 大学院生らの研究グループは、アミノ酸等価体のアズラクトンに対して、ジスルフィド構造を導入する反応を開発しました。本反応は、アズラクトンと求電子的なジスルフィド化剤の *N*-ジチオフタルイミドを^(注4)触媒量の塩基の存在下、室温で反応させるのみで簡便かつ穏和に行うことができます（図 2A）。また幅広い組み合わせの基質に適用できることから、多彩なアミノ酸含有ジスルフィドの合成に有用であるといえます。

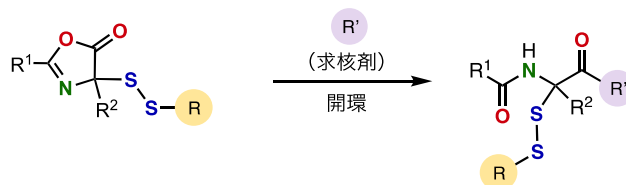
■ A. 本研究で開発した反応



■ B. ジスルフィドの両端に2種類の置換基を導入



■ C. 開環を伴う変換により、更なる連結に成功



実施例

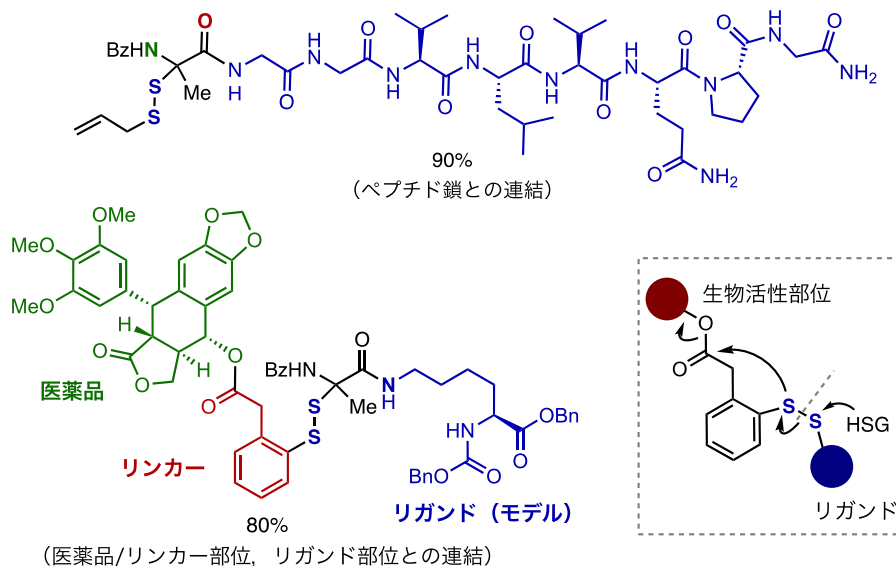


図 2. 本研究で開発した反応

また、同グループが以前開発したジスルフィド試薬を用いることで、ジスルフィド構造の両端に炭素求核剤とアズラクトンを短段階で導入できたことから、多彩な組み合わせのアミノ酸含有ジスルフィドを簡便に合成できると期待され

ます（図 2B）。加えて、本手法で得られた生成物は、アズラクトン部位の開環を伴う更なる連結反応に利用することができました（図 2C）。具体的には、8 残基のペプチドによる開環によってジスルフィドを有するポリペプチドを高収率で得たほか、医薬品/リンカー部位とアミノ酸リガンドを、ジスルフィドを介して連結することにも成功しました。

今後の展開

本手法は、これまで合成が難しかったアミノ酸やペプチドの α 位にジスルフィドを有する化合物群を合成する手法を開拓したものであり、これらの化合物群を用いた創薬研究が期待されます。また、ジスルフィド構造の両端にアミノ酸やペプチド構造と、多彩な分子を連結できることから、薬物送達やプローブ化などを通じて、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。

【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、小林財団、野口研究所、東北大学-産総研マッチング研究支援事業、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）、日本学術振興会特別研究員（JP23KJ0191）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. ジスルフィド構造

2つの硫黄原子が連続した構造をあらわす。多彩な生物活性天然物にみられるほか、ペプチドの三次元構造の制限を目的とした環状ペプチド形成や、生体内で切断可能なリンカーとしての利用など、多彩な応用が期待されている。

注2. ペプチド構造

複数のアミノ酸がペプチド結合（-CONH-）を介して連結された分子のことで、多彩な生命現象に関与する。タンパク質も連続する多数のペプチド結合によって構成される。 α 位とは、アミノ酸の中心炭素（ α 炭素）の位置を指し、この炭素はアミノ基とカルボキシル基、および側鎖（R 基）が結合している。ペプチド結合を形成する際、 α 炭素はアミド結合に隣接している。

注3. アズラクトン

環状のアミノ酸等価体であり、 α 位のプロトンの酸性度の高さから穏和な

条件で利用できるため非天然アミノ酸の合成に用いられる。開環反応によって更なる連結を行える点も利点として挙げられる。

注4. *N*-ジチオフタルイミド

ジスルフィド構造上の片方の硫黄原子の上に脱離基としてフタルイミド部位を有するジスルフィド化試薬である。求電子剤として作用し、多彩な求核剤にジスルフィド構造を導入することができる。

【論文情報】

タイトル : A versatile entry to unnatural, disulfide-linked amino acids and peptides through the disulfuration of azlactones

著者 : Masaki Iwata, Yuzuki Takami, Hayato Asanuma, Kenya Hosono, Hibiki Ohno, Naohiko Yoshikai, 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 : Chemical Science

DOI : 10.1039/D4SC07187E

URL: <https://doi.org/10.1039/D4SC07187E>

【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