

研究成果報告書

研究テーマ (和文) AB		環状ペプチドの三次元構造に多様性を与える二環式単糖-アミノ酸ハイブリッドの創製			
研究テーマ (欧文) AZ		Bicyclic monosaccharide-amino acid hybrids: expanding the structural diversity of cyclic peptides			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)マツシタ	名)タカヒコ	研究期間 B	2018 ~ 2019 年
	漢字 CB	松下	隆彦	報告年度 YR	2019 年
	ローマ字 CZ	Matsushita	Takahiko	研究機関名	埼玉大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		埼玉大学大学院 理工学研究科・助教			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>環状ペプチドは抗体医薬と低分子薬の中間的性質をもつため、これまでの医薬品では狙えなかった細胞内のタンパク質-タンパク質間相互作用を阻害することが可能とされる。タンパク質同士の接触面に相当する結合ポケットは広くて浅い。環状ペプチドが標的への結合能と選択性も兼ね備えるには、広い接触面積を専有できるサイズとともに、三次元的にフィットする分子形状を持つことが求められる。</p> <p>環状ペプチドの構築に使われる合成ブロックは完成品の分子形状に大きく影響する。しかし、従来のアミノ酸骨格を基とした合成ブロックでは構築できない分子形状が存在した。未到達の化合物空間にアクセスするには、従来の骨格とは異なる新規の合成ブロックが必要であった。</p> <p>糖とアミノ酸をハイブリッドした人工アミノ酸は比較的最近誕生した合成ブロックであり、ユニークな形状の環状ペプチドが得られることで注目されている。これまでに提案されたアミノ酸-糖ハイブリッドは、単糖にアミノ基とカルボキシル基を導入した疑似アミノ酸であった。しかし、単環式の化合物である単糖は構造が柔軟であるために、環状ペプチドのコンフォメーションにゆらぎを与え、結果として構造活性相関が不明瞭になることが課題であった。</p> <p>本研究では、環状ペプチドの骨格改変に資するユニークな人工アミノ酸を合成した。グルコース六員環の1位と2位で五員環を組み、三次元的な広がりをもつ二環式単糖-アミノ酸ハイブリッドを構築した。本スキャップールド分子の3位、4位、6位のヒドロキシ基にアジド基を、五員環部位にカルボキシル基をそれぞれ導入し、ペプチド連結点にした。ヒュスゲン環化付加反応で簡素なペプチドモデルが連結可能であることを示した。</p>					
キーワード FA	環状ペプチド	中分子医薬	糖	アミノ酸	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Cyclic peptides are attractive drug candidates with intermediate properties between antibody drugs and low-molecular-weight drugs. The building blocks used to construct cyclic peptides have a significant effect on the molecular shape of the resultant. In this study, we produced a unique artificial amino acid that contributes to the modulation of the backbone of cyclic peptides. A bicyclic scaffold was chemically synthesized by forming a five-membered ring at 1- and 2-position of glucose. Azide groups and a carboxyl group were introduced into the hydroxy groups at 3-, 4- and 6-position and the five-membered ring, respectively, as functionalities for peptide linking. A simple peptide model could be linked to the scaffold molecule by Huisgen cycloaddition reaction.