

報道関係各位

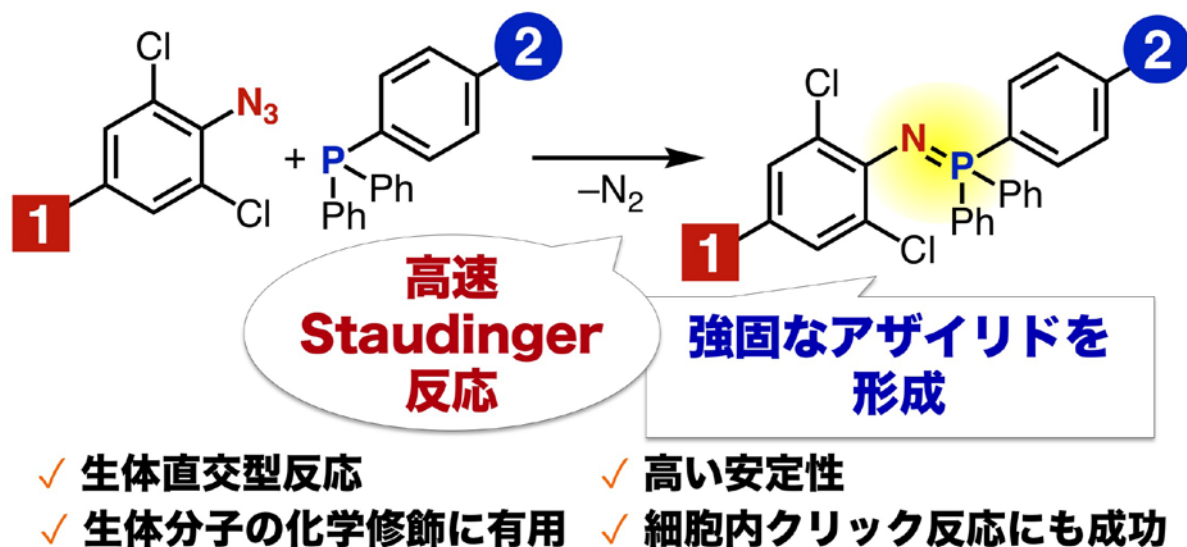
平成30年5月22日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「細胞中でも使える分子連結法の開発に成功」 — タンパク質などの生体分子への機能付与に有用なクリック反応 —

【ポイント】

- 安定なアザイリド(N=P 結合)を形成する高速 Staudinger 反応の開発に成功しました。
- 本手法がタンパク質の化学修飾に利用できることを明らかにしました。
- 生きた細胞内での分子連結にも利用できることを見いだしました。



【図1】細胞内でも利用可能な分子連結法

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生命有機化学分野の細谷孝充 教授、吉田 優 准教授の研究グループは理化学研究所の喜井 勲 ユニットリーダーの研究グループと共同で、細胞内でも利用可能な分子連結法の開発に成功しました(図1)。ホスフィンとの反応によって、強固なアザイリド(N=P 結合)を迅速に形成するアジド化合物を見だし、高効率で分子連結できることを明らかにしました。本手法により、アジド基を有するタンパク質の化学修飾が可能になりました。さらに、本反応は細胞内でも効率よく行うことができたことから、タンパク質などの生体分子に機能を付与する手法として、ライフサイエンス研究など幅広い分野で役立つと期待

されます。この研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業及び革新的バイオ医薬品早出基盤技術開発事業ならびに文部科学省科学研究費補助金等の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、2018年5月14日に、イギリスの王立化学会の化学専門誌 Chemical Communications のオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

タンパク質などの生体分子に蛍光などの機能を小分子によって付与できる「生体分子の化学修飾法」は、ライフサイエンス研究における基盤技術として重要であることから、ケミカルバイオロジー研究において注目を集めている課題の一つです。これまでに、信頼して2分子を共有結合でつなぐことのできる「クリック反応」の発展に伴い、生体分子には存在しない官能基を利用する「生体直交型反応」による化学修飾法が創出されてきましたが、細胞内でも利用できる手法は限られていました。

【研究成果の概要】

本研究グループは、これまでの研究で明らかにしてきた、「異なる環境に配置したアジド基の反応性」に着目し、2,6-ジクロロフェニルアジドがホスフィンと極めて高い反応性を示し、しかも、安定性の高いアザイリドを形成することを明らかにしました。本反応は他のクリック反応と組み合わせて利用できることに加え、本手法を利用することで、アジド基を有するタンパク質の化学修飾を高い効率で行えることが分かりました。さらに、生きた細胞を用いた実験により、細胞表面だけでなく、従来法では課題であった細胞内でも、本研究で開発した反応による蛍光標識に成功しました。

【研究成果の意義】

本研究では、迅速に進行するアザイリド形成反応が有用なクリック反応であることを明らかにしました。とくに、アジド基を利用したトリアゾール形成反応と組み合わせて本手法を利用できることから、今後、幅広い場面で利用できる生体分子の化学修飾法としてライフサイエンス研究などの広範な分野に役立つと期待されます。

【用語説明】

アザイリド: $RN=PR'_3$ で表記される化学種で、通常は水と容易に反応して分解し、対応するアミン(RNH_2)とホスフィンオキシド($O=PR'_3$)を生成することが知られている。本研究では、適切なアジド化合物を用いた場合に、アザイリド形成速度が著しく速くなるとともに、生成したアザイリドがきわめて高い安定性を示すことを発見し、細胞内でのタンパク質の蛍光標識に応用することができた。

【論文情報】

掲載誌: Chemical Communications

論文タイトル: Staudinger reaction using 2,6-dichlorophenyl azide derivatives for robust aza-ylide formation applicable to bioconjugation in living cells

<http://dx.doi.org/10.1039/C8CC00179K>

【研究者プロフィール】

細谷 孝充 (ホソヤ タカミツ) Hosoya Takamitsu

東京医科歯科大学

生体材料工学研究所 生命有機化学分野 教授

・研究領域

有機合成化学、ケミカルバイオロジー



吉田 優 (ヨシダ スグル) Yoshida Suguru

東京医科歯科大学

生体材料工学研究所 生命有機化学分野 准教授

・研究領域

有機合成化学、ケミカルバイオロジー



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

生命有機化学分野 細谷 孝充(ホソヤ タカミツ)

吉田 優(ヨシダ スグル)

TEL:03-5280-8114 FAX:03-5280-8114

E-mail: thosoya.cb@tmd.ac.jp (細谷)、s-yoshida.cb@tmd.ac.jp (吉田)

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp