

フルオロアミノ酸を含んだ糖タンパク質の合成

桜井遼太、真木勇太、岡本亮、梶原康宏

分野横断プロジェクト研究部門 理研・理学研究科連携先端計測プロジェクト

生体内において、糖タンパク質-糖タンパク質の相互作用によって多くのシグナル伝達を引き起こされているが、これら相互作用における糖鎖の影響は未だ不明な点ばかりである。当プロジェクトでは、糖鎖が有する特異的な水和能がタンパク質同士の結合面や表面の水の動きに影響していることに注目し、その詳細の解明を進めている。^[1,2]本研究では、タンパク質-タンパク質の結合面に人工的にフッ素原子を導入することで、表面の親水性が相互作用に与える影響を調べることにした。モデルとして、T細胞の活性化や分化を促進する糖タンパク質を合成することとした。このとき、受容体との結合に重要である特定の位置のフェニルアラニンをもつ糖タンパク質を新規に化学合成し、受容体との結合などを天然型と比較することで結合界面における親水性や水和を評価しようと考えた。

まず、グリシルホスホナートを原料とし、Horner-Wadsworth-Emmons 反応やキラルカラムによる光学分割を用いることで PFP アラニン誘導体を合成した。次に、Boc 固相合成法により、PFP をもつ糖ペプチドならびにその他のペプチドを合成した。そして、これらペプチド、糖ペプチドの連結反応を順次おこなうことで、全長糖ペプチドを合成した。さらに、段階透析によるフォールディングをおこなうことで、PFP と 2 本の N 結合型糖鎖を含む、非天然型糖タンパク質の化学合成に成功した。また、PFP を持たない天然型の糖タンパク質についても合成を完成し、現在これらの合成基質を用いた活性評価を進めている。

参考文献：

[1] Okamoto, R.; Orii, R.; Shibata, H.; Maki, Y.; Tsuda, S.; Kajihara, Y. Regulating the Antifreeze Activity Through Water: Latent Functions of Sugars of Antifreeze Glycoprotein Revealed by Using Total Chemical Synthesis. *Chem. Eur. J.* **2023**, *e202203553*.

[2] Maki, Y.; Okamoto, R.; Izumi, M.; Kajihara, Y. Chemical Synthesis of an Erythropoietin Glycoform Having a Triantennary N-Glycan: Significant Change of Biological Activity of Glycoprotein by Addition of a Small Molecular Weight Trisaccharide. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20671–20679.

研究業績リスト

I 査読論文

Squaryl group-modified UDP analogs as inhibitors of the endoplasmic reticulum-resident folding sensor enzyme UGGT

Junpei Abe, Yoichi Takeda, Takashi Kikuma, Yasuhiko Kizuka, Hiroyuki Kajiura, Yasuhiro Kajihara, Yukishige Ito

Chemical Communications, 2023, 59(19), 2803–2806.

<https://doi.org/10.1039/D2CC06634C>

Regulating Antifreeze Activity through Water: Latent Functions of the Sugars of Antifreeze Glycoprotein Revealed by Total Chemical Synthesis

Ryo Okamoto, Ryo Orii, Hiroyuki Shibata, Yuta Maki, Sakae Tsuda, Yasuhiro Kajihara
Chemistry European Journal 2023, e202203553.

<https://doi.org/10.1002/chem.202203553>

Rapid Chemical Synthesis of Serine Protease Inhibitor Kazal-type 13 (SPINK13) Glycoform by a Combined Method with Glycan Insertion Strategy and Fast-Flow Fmoc SPPS

Kota Nomura, Ryo Okamoto, Yuta Maki, Ayumu Hayashibara, Toshifumi Takao, Tomoya Fukuoka, Eiji Miyoshi, Bradley L. Pentelute, Yasuhiro Kajihara

Chemistry European Journal 2023, 29, e202300646.

<https://doi.org/10.1002/chem.202300646>

Semisynthesis of homogeneous misfolded glycoprotein interleukin-8

Yugoviandi P. Mamahit, Yuta Maki, Ryo Okamoto, Yasuhiro Kajihara
Carbohydrate Research 2023, 531, 108847.

<https://doi.org/10.1016/j.carres.2023.108847>

Convergent synthesis of proteins using peptide-aminothiazoline. Okamoto, R., Shibata, H., Yatsuzuka, T., Hanao, T.; Maki, Y., Kabayama, K., Miura, A.; Fukase, K., Kajihara, Y.,
Chem. Comm. **2023**, 59 (90), 13510-13513.

II 国際会議等における発表

Squaryl group-modified UDP Analogs as novel inhibitors of UDP-Glc:glycoprotein glucosyltransferase (UGGT) (Poster)

Junpei Abe, Yusaku Sasae, Yoichi Takeda, Takashi Kikuma, Yasuhiro Kajihara, Yukishige Ito

Society for Glycobiology

2023年11月5日-11月8日

hilton waikoloa village, Hawaii, USA

Synthetic Study of Glycosyl-Stem Cell Factor Using β -mercapto Norleucine (Poster)

Rio Morimoto, Yuta Maki, Ryo Okamoto, Yasuhiro Kajihara

Eurocarb2023

2023年7月9日-13日

Maison de la Chimie, Paris, France

Semisynthetic Study of Interleukin-21(IL-21) using Novel Peptide Preparation Method (Poster)

Nana Izawa, Yuta Maki, Ryo Okamoto, Yasuhiro Kajihara

Society for Glycobiology

2023年11月5日-8日

2023年11月6日

Hawaii, USA

Efficient synthesis of glycopeptides and glycoproteins by flow-based peptide synthesis (Poster)

Yuta Maki, Ryo Okamoto, Bradley L. Pentelute, Yasuhiro Kajihara

Eurocarb2023

2023年7月9日-13日

Maison de la Chimie, Paris, France

Dissecting the hydration of glycans on proteins by using total chemical synthesis of glycoproteins (Oral)

Ryo Okamoto, Hiroyuki Shibata, Ryo Orii, Yuta Maki, Kaoru Ishihara, Ayano Satoh, Sakae Tsuda, Yasuhiro Kajihara

Eurocarb2023

2023年7月9日-13日

Maison de la Chimie, Paris, France

Semisynthetic Study of Glycoprotein Interleukin-6 (IL-6) (Poster)

Yanbo Liu, Ryo Okamoto, Yuta Maki, Yasuhiro Kajihara

Eurocarb21

2023年7月9日 - 13日

Paris, France

Study of Glycan Effect on Protein-Protein Interaction by Using Artificial Small Glycoproteins (Poster)

Harumi Nishikawa, Ryo Okamoto, Yuta Maki, Yasuhiro Kajihara

Society for Glycobiology 2023 annual meeting

2023年11月5日 - 8日

The Hilton Waikoloa Village, Hawaii, USA

Unique analysis of water behavior around glycans (Poster)

Tatsuya Moriguchi¹, Yuta Maki, Ryo Okamoto, Yasuhiro Kajihara

Society for Glycobiology 2023 annual meeting

2023年11月5日—8日

The Hilton Waikoloa Village, Hawaii, USA

Ⅲ 国内会議等における発表

高活性 UGGT 阻害剤創出に向けたスクアリル基修飾型 UDP 類縁体の合成 (ポスター)

阿部 純平、武田 陽一、菊間 隆志、梶原 康宏、伊藤 幸成

第42回日本糖質学会年会

2023/9/7-9/9

とりぎん文化会館、鳥取

タンパク質合成の効率化を指向したツールとして β メルカプトアミノ酸誘導体の合成と糖鎖タグの導入 (ポスター)

阿部 純平、藤岡 侑美、三輪 哲平、真木 勇太、岡本 亮、梶原 康宏

日本薬学会第144年会

2024/3/29-3/28

パシフィコ横浜、神奈川県

新規ペプチド調製法を用いたインターロイキン21の半合成研究（口頭）

井澤 奈々、真木 勇太、岡本 亮、梶原 康宏

日本化学会 第103春季年会

2022年3月22日-25日

東京理科大学野田キャンパス、千葉

UDP-Glc: glycoprotein glucosyltransferase (UGGT)阻害剤創出のためのウラシル骨格修飾された UDP 類縁体の合成研究（口頭）

笹江 優作、阿部 純平、梶原 康宏、伊藤 幸成

日本化学会 第103春季年会

2023年3月22日-25日

東京理科大学野田キャンパス、千葉

フルオロアミノ酸を利用した疎水性糖タンパク質の合成研究（口頭）

桜井 遼太、岡本 亮、真木 勇太、梶原 康宏

日本化学会 第103春季年会

2023年3月22日-25日

東京理科大学野田キャンパス、千葉、日本

β -メルカプトノルロイシンを利用した糖タンパク質 Stem Cell Factor の合成研究（口頭）

森本 梨緒、真木 勇太、岡本 亮、梶原 康宏

日本化学会 第103回春季年会

2023年3月22日-25日

東京理科大学野田キャンパス、千葉、日本

糖ペプチド型複合糖質に於ける糖の機能解明を志向した環状 RGD 糖ペプチドの合成研究（口頭）

山崎久生、真木 勇太、梶原 康宏、岡本 亮

日本化学会 第103回春季年会

2023年3月22日-25日

東京理科大学野田キャンパス、千葉

新規ペプチド調製法を用いたインターロイキン21の半合成研究（ポスター）

井澤 奈々、真木 勇太、岡本 亮、梶原 康宏

第 42 回日本糖質学会

2023 年 9 月 7-9 日

とりぎん文化会館（鳥取県民文化会館）鳥取

UDP-Glc: glycoprotein glucosyltransferase (UGGT)阻害剤創出のためのウラシル骨格修飾

された UDP 類縁体の合成研究（ポスター）

笹江 優作、阿部 純平、梶原 康宏、伊藤 幸成

第 42 回日本糖質学会

2023 年 9 月 7-9 日

とりぎん文化会館、鳥取

フルオロアミノ酸を利用した疎水性糖タンパク質の合成研究（ポスター）

桜井 遼太、岡本 亮、真木 勇太、梶原 康宏

第 42 回日本糖質学会

2023 年 9 月 7 日-9 日

とりぎん文化会館、鳥取

Synthetic Study of Glycosyl-Stem Cell Factor Using β -mercapto Norleucine（ポスター）

森本 梨緒、真木 勇太、岡本 亮、梶原 康宏

第 42 回日本糖質学会

2023 年 9 月 7 日-9 日

とりぎん文化会館（鳥取県民文化会館）鳥取

ペプチド型複合糖質に於ける糖の機能解明を志向した環状 RGD 糖ペプチド合成研究（ポスター）

山崎久生、真木勇太、梶原康宏、岡本亮

第 42 回日本糖質学会年会

2023 年 9 月 7 日-9 日

とりぎん文化会館（鳥取県民文化会館）鳥取

フロー法を利用した糖ペプチド迅速合成

真木勇太、山口真太郎、岡本亮、Bradley L. Pentelute、梶原康宏（ポスター）

第 42 回日本糖質学会年会

2023年9月7日-9日

とりぎん文化会館（鳥取県民文化会館）鳥取

新規グライコタグを利用した糖タンパク質 IL6 の半合成（口頭）

劉 晏博, 岡本 亮, 真木 勇太, 梶原 康宏

第 42 回日本糖質学会年会

2023年9月7日 - 9日

鳥取, 日本

新規チオエステル化法を利用した糖タンパク質の半合成研究（口頭）

劉 晏博, 入谷 健斗, 岡本 亮, 真木 勇太, 梶原 康宏

第 65 回天然有機化合物討論会

2023年9月13日 - 15日

東京、日本

Semi-synthetic Study of Glycoprotein Interleukin-6 (IL-6) via a Novel Folding-assisted Thioesterification Method (ポスター)

Yanbo Liu, Ryo Okamoto, Yuta Maki, Yasuhiro Kajihara

The 60th Japanese Peptide Symposium

2023年11月8日 - 10日

Shiga, Japan

小型人工糖タンパク質の合成研究（口頭）

西川 晴美, 岡本 亮, 真木 勇太, 梶原 康宏

日本化学会 第 103 春季年会(2023)

2023年3月22-25日

東京理科大学野田キャンパス、千葉

小型人工糖タンパク質を利用した糖鎖とタンパク質間相互作用相関関係の解明研究（口頭）

西川 晴美, 真木 勇太, 梶原 康宏, 岡本 亮

第 42 回日本糖質学会年会

2023年9月7日 - 2023年9月9日

とりぎん文化会館、鳥取

多様なエリスロポエチングリコフォーム合成を可能とする糖ペプチド液相合成法の開発研究（口頭）

森口 達也・中村大地・Jui Wu・真木 勇太・岡本 亮・梶原 康宏

日本化学会 第 103 春季年会

2023 年 3 月 22-25 日

東京理科大学野田キャンパス、日本

ポリラクトサミン構造を有する糖鎖ペプチドの合成研究（口頭）

森口達也、真木勇太、岡本亮、梶原康宏

第 23 回関西グライコサイエンスフォーラム

2023 年 5 月 20 日

大阪公立大学、大阪

水分量を制御する新規サンプリング法による糖と水の相互作用解析（口頭）

森口達也、真木勇太、岡本亮、梶原康宏

第 42 回日本糖質学会年会

2023 年 9 月 7 日 - 2023 年 9 月 9 日

とりぎん文化会館、鳥取

IV 著書

該当なし

V 受賞と知的財産

該当なし

VI その他研究業績、発表文献

該当なし