

人工ペプチドイオンチャネル dansylated polytheonamide mimic の デザイン、合成、機能解析

杉野 公美

イオンチャネルは生体内に広く分布し様々な生命現象に関わる膜タンパク質であるが、その機能メカニズムは未知である。近年、てんかんや糖尿病など多くの疾患にイオンチャネル異常が影響していることも明らかにされており、創薬ターゲットとして注目を集めている。人工イオンチャネルを活用した機能解明は、イオンチャネル創薬への足がかりとなるだろう。今回紹介する論文では、天然のイオンチャネルから設計した人工イオンチャネルの効率的な全合成を達成しており、これまで合成法が確立されていなかった巨大ペプチドの合成法に新たな一石を投じている。さらに、合成ペプチドがイオンチャネルとしての機能を失っていないことから、この設計戦略は機能性人工イオンチャネルの開発における新たな基盤システムとして期待できる。

紹介論文

Design, Synthesis and Functional Analysis of Dansylated Polytheonamide Mimic: An Artificial Peptide Ion Channel

Itoh, H.; Matsuoka, S.; Kreir, M.; Inoue, M.* (University of Tokyo)

J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 14011-14018.

要旨

筆者らはこの論文において、dansylated polytheonamide mimic と呼ばれる新規人工イオンチャネル(**3**)のデザイン、全合成、機能解析について報告している。このイオンチャネルは、非常に強力な細胞毒性を示す polytheonamide B を基にデザインされた。彼らが用いた合成イオンチャネル開発の戦略は、二つの鍵となる特徴をもつ。一つは合成するのに多段階を要する「タンパク質を構成していないアミノ酸」を「購入可能なアミノ酸」に変換し、polytheonamide の構造を単純化した事である。そうすることで、合成に要する段階数が大幅に減り、polytheonamide 骨格の実用的な化学的構築が可能となった。二つめは、44 番目にプロパルギルグリシンを導入した事で、膜局在化のレポーターとなるダンシル基の導入が容易になった事である。新たな保護基戦略により、自動固相ペプチド合成法を活用した 37 残基からなるアミノ酸シーケンスの効率的な合成が可能となった。この単純化された **3** は p388 マウス白血病細胞に対して細胞毒性を示した(IC₅₀ = 12 nM)。さらに、リポソームの脂質二重膜を通して効率的にイオンを輸送し、H⁺、Na⁺イオンチャネル活性を示した。その単純化されつつも機能的な骨格は、さらなる多様化への可能性を秘めている。このように合理的にデザインされたイオンチャネルは、望む機能をさらに付与した細胞毒性チャネル分子開発の新規プラットフォームとして、有用なものとなるだろう。