

28R-pm03

新規なペプチドの N 末端アミノ酸の切断反応

○濱田 芳男¹ (¹神戸薬大)

【目的】 酵素によらないペプチド結合の選択的切断反応は、ペプチド化学および生命科学に重要なツールとなり得る。例えば、生理活性ペプチドの前駆体は生物学的利用能を高めるプロドラッグや、ケミカルバイオロジー研究の強力なツールとして応用できる。しかしながらエステル結合と違って、アミド結合は結合エネルギーが高く、室温で特定のアミド結合を切断することは難しい。ところが自然界ではペプチドスプライシングなど、特定のアミド結合が切断される例がある。本研究では、室温で特定のペプチド結合を切断できる新規な反応を発見した。

【方法】 ペプチド化学では、アルギニンメチルエステルの分解反応が知られている。これは、アルギニンメチルエステルが二量体を形成し、次に環状化合物を放出し、オルニチンメチルエステルを形成するものである。驚くべきことに、この反応は室温・中性条件下で進行する。この反応を参考に、室温でのペプチド結合の切断反応を考えた。

【結果および考察】 モデル化合物として、アラニル-アラニン アニリドを用い、ペプチドの N 末端をグアニジル化した化合物を設計・合成した。このペプチドの生理的条件下 (pH 7.4 、 37°C) での N 末端のアミノ酸の切断反応速度を測定したところ、ペプチドの $t_{1/2}$ は 35.7 時間とかなり遅かったが、ペプチド結合の切断反応を確認した。次に弱塩基性条件下での切断速度を測定すると切断反応が早くなり、2% NaOH 水溶液中では $t_{1/2}$ は 1.5 分であった。この反応の一般性を見るため、N 末端のアミノ酸が Lys、Glu、Tyr、Val、Pro などのペプチドを合成したが、いずれも 1 分から 10 分以内の $t_{1/2}$ 値を示し、この反応の汎用性を確認した。