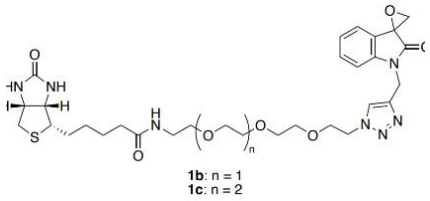
OIST | Innovation

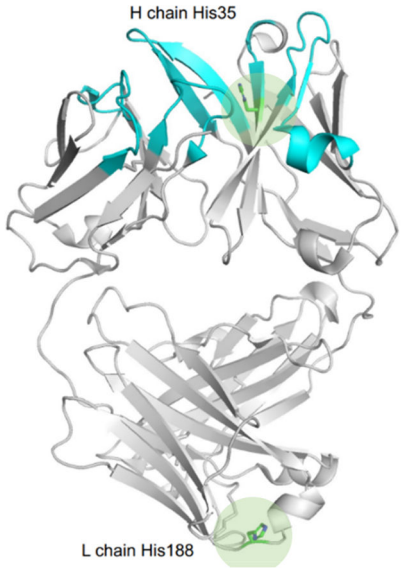
スピロオキシインドールオキシラン誘導体を用いた選択的タンパク質機能化プラットフォーム

概要

タンパク質やペプチドの化学修飾は、例えばビオチン化や抗体薬物複合体の作製など、生物医学研究における治療・診断ツールの開発に欠かせません。従来のタンパク質修飾の手法には、リジンのアミノ基とN-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)エステル誘導体との反応などがありますが、多くの場合、修飾されたリジンの位置が異なる混合物が生成されてしまいます。また、NHSエステルは水性緩衝液中では比較的不安定であるという問題もあります。

田中富士枝教授が率いる研究チームは、スピロオキシインドール誘導体をタンパク質と任意の機能性分子の間の連結基として用いる、新しいタンパク質修飾プラットフォームを開発しました。エポキシ基が特定のヒスチジン残基のみと反応するため、高い選択性が得られ、活性部位への干渉を最小限に抑えることが可能です。





スピロオキシインドールオキシラン誘導体を、ビオチン等の機能性標識と結合させ、タンパク質に機能性を選択的に付加(例えば、図示した抗CD20 Fab抗体)

技術のポイント

タンパク質表面ではヒスチジン残基はリジン残基よりも少なく、ポリペプチド鎖1本につきN末端のアミノ基は1つしかありません。したがって、ヒスチジン残基またはN末端アミノ基を標的とした修飾であれば、より選択的な機能化が可能となります。この手法は、エポキシド部分を電子吸引性のラクタムアミドカルボニル基と共役させることで、タンパク質やペプチドと効率的に反応させるものです。所望の官能基を、オキシインドール構造のラクタムアミドの窒素に結合させることができます。さらに、スピロオキシンドールオキシラン誘導体の反応性や立体バルクを調整することにより、機能的に重要なヒスチジン残基と反応することなく、特定のヒスチジンで選択的に修飾することが可能となります。

応用

- 医薬品開発
- バイオセンシング
- タンパク質工学

利点

- ヒスチジン/N末端選択性
- タンパク質と共有結合
- 汎用性：任意のヒスチジン含有タンパク質に任意の機能性を付加

カテゴリー：
化学 & 材料科学

主任研究員：
田中 富士枝 教授

知的財産：
特許出願中

問い合わせ先：
沖縄科学技術大学院大学　技術移転セクション
tls@oist.jp または 098-966-8937