

非平面アミドオリゴマーの自己組織化構造とヘリックス表面の機能化

大和田 智彦 (東京大学 薬学系研究科 教授)

【概要】

アミノ酸の一次構造からタンパク質の高次構造を予測することは現代科学に残された重要課題である。高次構造の効率的な予測手法の開発の為に、タンパク質の高次構造化の原理を分子レベルで実験的に解明することが必須である。しかし、生物の有する全てのタンパク質は同一の規則の下で合成されるため、その基本原理に関する情報は限られており、結果として高次構造の効率的な予測は現状では困難である。多くのタンパク質は、 α -ヘリックスや β -シートなどの規則的な折りたたみ構造を基盤として高次構造を形成する。この規則性形成の主要因として、全てのペプチド結合(アミド結合)が硬い平面構造をとるために主鎖が取りうる形が制限されることが挙げられる。本研究課題は生物が本来持たない構造のアミノ酸誘導体を用いた時にどのような高次構造が作られるかを解析することを目的とする。具体的には「アミド結合が非平面構造をとり、かつ水素結合を形成しない」アミノ酸誘導体のポリペプチドを作成し、それがヘリックス構造のような規則的に繰り返す構造に折りたたまれ得るかを解析する。これらの合成アミノ酸誘導体の折りたたみ構造の解析により、アミノ酸の一次構造からタンパク質の高次構造へと変換される新たな原理を抽出できると考えられ、その成果は基礎科学のみならず医学や創薬科学においても多大の波及効果を持つと期待される。さらにヘリックス表面に官能基化や機能性原子団を導入することにより、ヘリックス間の会合によるバンドルなどの高次構造化の制御を行う。ヘリックス表面の機能化を利用した機能性有機材料(一酸化窒素放出オリゴマー、ヘリックス誘起剤など)の合成を行い、分子材料創製の基礎研究を展開する。

【期待される成果】

アミド結合の剛性平面構造がタンパク質等のヘリックス構造の誘因であると一般に確立されているが、非平面アミド構造を持つアミノ酸オリゴマーでヘリックス構造のような自己組織化構造が構築されるかという根源的な疑問は今まで研究されていない。これはそのような疑問が持たれたことがない点、アミド構造に非平面性を誘起する構造単位が化学修飾に耐える事例がほとんどない点が考えられる。本研究者は結晶、液相、気相で非平面アミドを有する安定な7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの発見により、アミド結合が非平面構造をとり、かつ水素結合を形成しないアミノ酸誘導体のポリペプチドを作成する。本研究の独創性は極めて高く、タンパク質やペプチドの高次構造形成原理の根本に言及し、新しい構造原理のパラダイムを形成すると期待できる。本研究の予想される成果は有機化学はもちろん構造生物学、薬学に広く波及効果と意義をもつ。また本高次構造を利用した一酸化窒素放出材料合成への利用も独創的なものであり、ヘリックス構造を利用したより広い医薬化学的な分子材料創製の基礎研究となる。

【関連の深い論文・著書】

- 1) Otani, Y.; Nagae, O.; Naruse, Y.; Inagaki, S.; Ohno, M.; Yamaguchi, K.; Yamamoto, G.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. An Evaluation of Amide Group Planarity in 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane Amides. Low Amide Bond Rotation Barrier in Solution. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 15191-15199 (2003).
- 2) 大和田智彦 "窒素ピラミッドアミドおよび関連化合物の構造特性" 薬学雑誌, 121, 65-77 (2001).

【研究期間】 平成 17 ~ 21 年度

【研究経費】 87,600,000 円

【ホームページ】 <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~yakka/>