



教授 北條 裕信

(Hironobu HOJO)

hojo@protein.osaka-u.ac.jp

助教 武居 俊樹

(Toshiki TAKEI)

toshiki.takei@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/organic/>

私たちの研究室では、有機合成法を利用して化学的に蛋白質をつくり、その機能を調べる研究をしています。生物に依存しない化学法では、例えば天然にないアミノ酸、また何らかのマーカ―となる化合物を蛋白質中の任意の場所に自在に導入することができます。このため、蛋白質の体の中での機能を詳細に調べたり、新しい機能を持つ蛋白質を作り出すといった化学合成の特徴を生かした蛋白質研究が実現できるのではないかと考えています。現在行っている具体的な研究内容は以下の通りです。

効率的な蛋白質合成法の開発

1991年にペプチドチオエステルを用いる蛋白質合成法を開発して以降、蛋白質合成におけるペプチドチオエステルの重要性が飛躍的に高まっています。このため、ペプチドチオエステルを効率的に、また温和な条件で合成する方法の開発が世界中で進められています。我々のグループでも転位反応を用いてペプチドチオエステルを得る独自な方法を見出し、さらなる効率化にて研究を行っています。また、ペプチドチオエステルをいかに効率よくつなげて蛋白質へと導くかという縮合法の開発も進めています(図1)。これらの手法を用いて下記のような蛋白質の合成研究、機能解析を行っています。

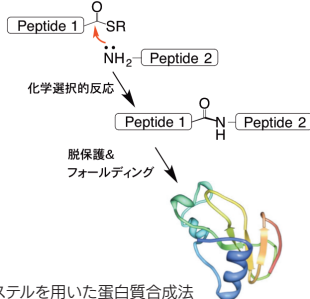


図1.チオエステルを用いた蛋白質合成法

翻訳後修飾蛋白質の合成

蛋白質の多くは糖鎖の付加(糖蛋白質)、リン酸化等を受けた翻訳後修飾蛋白質として機能しています。とりわけ糖蛋白質の糖鎖は高度に不均一であるために、糖蛋白質の機能に関してはまだわからないことが多くあります。そこで、上の蛋白質合成法を拡張して均一な糖鎖を持つ糖蛋白質の合成を行い、その機能の解明を行っています(図2)。最近、医薬品としても重要なヒトインターロイキン-2の全合成にも成功しました。今や、化学合成による蛋白質医薬品の製造が可能になりつつあります。

また翻訳後修飾の一つとしてヒストン修飾もあります。ヒストンのアセチル化やメチル化によって遺伝子発現が制御されていることは広く知られています。しかし、修飾パターンと発現制御の厳密な関係は不明です。そこで、一連の修飾ヒストンを化学的に合成し、それを用いて修飾と発現制御の相関関係を解明しようとしています。全長修飾ヒストンの合成と生物学的意義の解明に向けて研究を進めています。

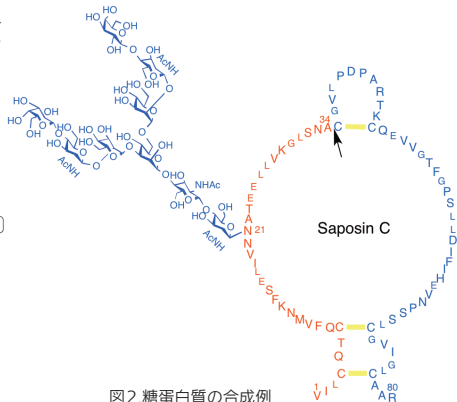
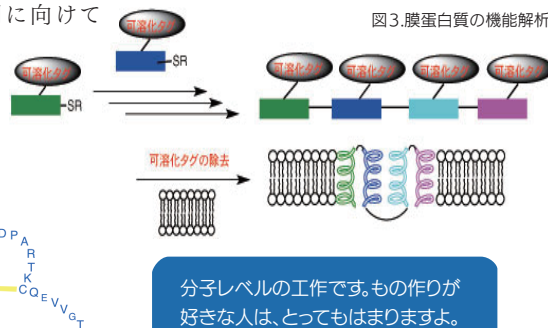


図2.糖蛋白質の合成例

膜蛋白質の合成法の開発及びその膜蛋白質機能解明への応用

膜貫通部分を有する蛋白質は、ホルモン受容体やイオンチャネル等高次の生命現象に関与しています。従って、これらは生命現象を理解する鍵となる物質であるとともに、薬物開発の観点からも興味深い研究対象であるといえます。当研究室では上記の方法をさらに発展させ、効率的な膜蛋白質の合成法の完成を目指して研究を進めています。膜蛋白質合成における大きな問題点は、それらが脂質二重膜に埋まっているため高度に疎水性になっていることです。このため、化学合成途上の種々の場面でポリペプチド鎖が難溶性となり、反応が進行しない、精製ができない等の問題点が生じます。そこで既存のポリペプチド鎖の可溶化を促す方法、新規の方法を開発することによりペプチドの溶解性を向上させ、膜蛋白質の全合成を達成しようと考えています。(図3)



〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
 大阪大学 蛋白質研究所
 TEL: 06-6879-8601
 FAX: 06-6879-8603

