

環状 desmosine の合成に基づくエラスチン架橋構造の解明

代表研究者 臼杵 豊展
上智大学 理工学部 物質生命理工学科 准教授

研究要旨

エラスチンは、肺胞や皮膚、血管、靭帯などの細胞外マトリックスに存在する弾性線維の主要タンパク質である。配列既知の 786 アミノ酸残基からなるトロポエラスチン単量体が複雑に架橋することで、多量体を形成したファイバー構造をもつ。しかし、エラスチンは不溶性タンパク質であるため、X 線や NMR などによる分子・原子レベルでの詳細な三次元構造は未解明である。特に、架橋構造を担うピリジニウムアミノ酸 desmosine および isodesmosine 周辺の構造解析が進んでいない。したがって、これまでにない独自の解析手法が求められてきた。

研究代表者はこれまでに、有機合成化学を基盤とした研究により、desmosine 類の全合成研究を展開してきた。すなわち、パラジウム触媒によるクロスカップリングを鍵反応とすることで、desmosine および isodesmosine の世界初の全合成をそれぞれ達成した。さらに、ルイス酸として $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ を用いた生合成を模倣した isodesmosine および desmosine の合成法も確立した。以上をふまえて、世界で唯一達成している desmosine の化学合成を利用し、革新的なエラスチンの構造解明を推進した。

アラニンを中心とするペプチドに、ピリジン環 (desmosine) を含む架橋構造をもつような環状ペプチドが文献により推定されている。アラニン 2 分子または 3 分子が環状となったもの、およびアラニン 2 分子とセリン 1 分子が環状となったペプチドである。これらの環状ペプチド型 desmosine 類について、これまでに当研究室で確立したクロスカップリングによる desmosine 類の全合成ルートを適用することで、その合成をそれぞれ達成した。

今後、得られた環状ペプチド型 desmosine 類の LC-MS/MS (高速液体クロマトグラフィー-質量分析) 分析により、desmosine 周辺の架橋部分構造の解明を目指す。
