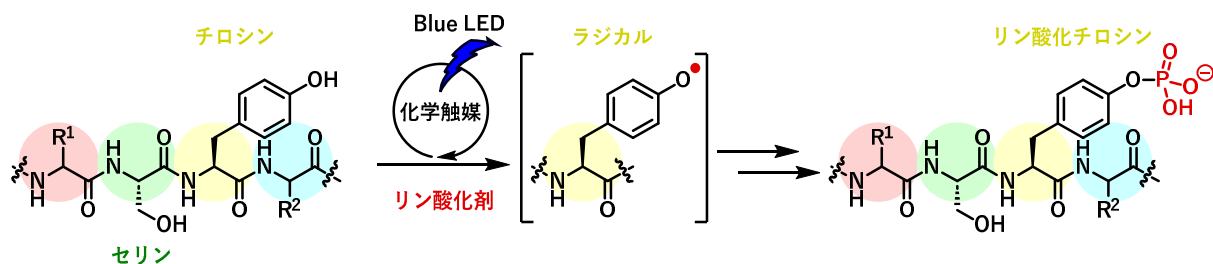


## チロシンを選択的にリン酸化する化学触媒法（STAR 反応）を開発 ——チロシンキナーゼ酵素の機能代替への道——

### 発表のポイント

- ◆ペプチドやタンパク質を構成するアミノ酸の一種であるチロシンのリン酸化は、細胞外の情報を細胞内に伝え、細胞の応答を引き起こすのに重要な働きを担っている化学反応です。
- ◆研究グループは、反応する可能性のある部分構造を多く持つペプチドなどの分子に対しても適用できる、触媒によるチロシン選択的リン酸化法、STAR 反応の開発に成功しました。
- ◆本研究は、化学触媒が酵素に代わってタンパク質をリン酸化して細胞の応答を人為的に操作する技術の基盤となるもので、触媒が推進する化学反応により疾患を治療する「触媒医療」の実現につながります。



ラジカルを経由するチロシン選択的リン酸化：STAR 反応

### 概要

東京大学大学院薬学系研究科 金井 求 教授らの研究グループは、生物触媒（酵素）チロシンキナーゼの機能を代替する化学触媒法の開発に成功しました。

ペプチドやタンパク質を構成するアミノ酸の一種であるチロシンのリン酸化は、ホルモンや成長因子といった細胞外の情報を細胞内に伝え、遺伝子の発現などを介して、外界の情報に対して細胞が適切に応答をするために重要な働きを担っている化学反応です。生体内ではこの化学反応を、チロシンキナーゼとよばれる酵素が触媒しています。チロシンキナーゼは、チロシン以外にリン酸化を受ける可能性があるセリンやスレオニンといったアミノ酸が存在していても、チロシンを選択的にリン酸化します。この選択性は、細胞が外界の情報に対して適切に応答するために極めて重要です。一方でこのような選択性を化学触媒（注1）で発現することは、非常に困難でした。

本研究では、タンパク質を構成するアミノ酸の中でチロシンが最も酸化を受けやすいものの一つであることに着目して、光のエネルギーを吸収して活性化される光触媒（注2）を用いてチロシンからラジカルを選択的に生成することを開始段階とした、チロシン選択的なリン酸化反応（STAR 反応）を開発しました。この反応は、水を含む溶媒中や、セリンやスレオニンなど反応しうる複数の部分構造を有するペプチドに対しても、効率的に進行しました。

本研究の成果は、チロシンキナーゼの働きを化学触媒が代替・補完して、細胞の応答や運命を化学的に操作する技術や疾患を治療する新創薬コンセプト「触媒医療」（注3）の実現に貢献することが期待されます。

## 発表内容

タンパク質の翻訳後修飾（注4）は、タンパク質の性質や機能を制御し、生物が生きて行くために体内で起こる多くのプロセスを調節しています。その中でもチロシンとよばれるアミノ酸のリン酸化は、細胞分裂や増殖、分化などの細胞の働きを調整する非常に重要な役割を担っています。

一般にチロシンのリン酸化は、生体内の情報ネットワークのスイッチをONにします。すなわち、特定のタンパク質のチロシンがリン酸化されると、シグナル伝達とよばれる経路によって細胞内で次々に信号が伝わり、遺伝子の発現などの必要な応答が引き起こされます。リン酸化を行う酵素をキナーゼ、逆にリン酸化修飾を取り除く酵素をホスファターゼとよびます。正常な細胞や生体では、これらの酵素のバランスによってリン酸化レベルが制御されて化学秩序が保たれていますが、ひとたびこのバランスが崩れるとがんや糖尿病をはじめとするさまざまな疾患が引き起こされます。そのため、タンパク質へのリン酸化を人為的に制御できれば、これら生体応答の機構解明研究への貢献、さらには創薬戦略の創出に繋がるのが期待できます(図1)。

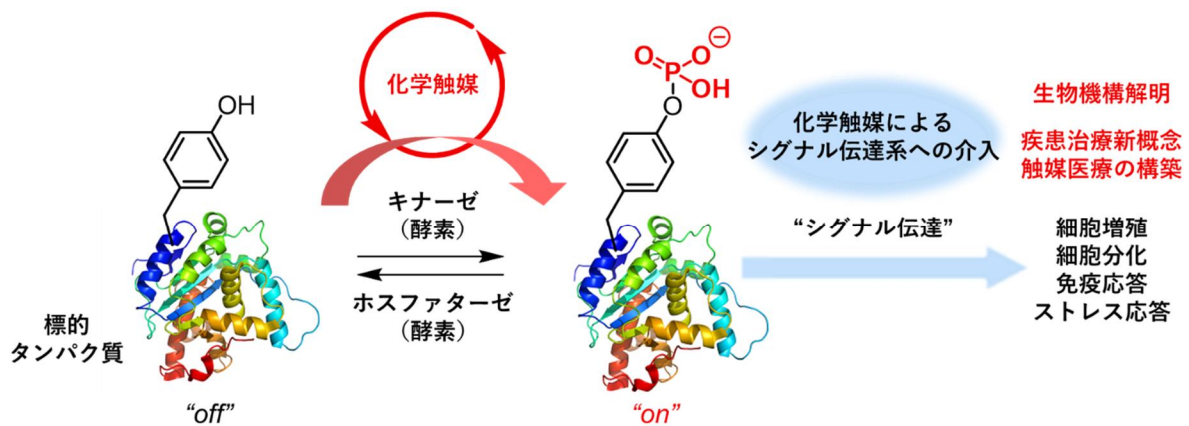


図1：化学触媒によるチロシンリン酸化反応の概略

リン酸化をはじめとする生体内の化学反応は、生物触媒である酵素によって促進されます。一方で私たちの研究グループは、人間の持つイマジネーションを最大限に発揮して酵素の働きを代替する化学触媒を開発し、これを生体に埋め込むことで、化学触媒が生体内で酵素と手を取り合いながら「正常な」あるいは「より優れた」化学秩序を創ることで疾患を治療する「触媒医療」の実現を目指して研究を行っています。今までに染色体エピゲノムを書き込むヒストンアシル化触媒や毒性のあるアミロイドタンパク質を分解・代謝する光酸化触媒を開発し、がんやアルツハイマー病などの新たな治療概念を創成すべく研究をおこなってきました。その一貫として今回、チロシンキナーゼの機能代替の第一歩となる触媒法を開発しました。

タンパク質は多種多様な反応性部位を持つ多数のアミノ酸から構成されているため、その中からチロシンを見分けて、選択的に反応させることは非常に困難です。実際、従来の有機合成化学で用いられてきた手法を使っても、チロシン選択的なリン酸化は達成できていませんでした。我々は、タンパク質を構成するアミノ酸の中でチロシンが最も酸化（注5）されやすいという特徴に注目しました。チロシンの酸化で生じるラジカルは特徴的な反応性を有しているため、このラジカルを鍵とする反応設計を行うことで、チロシンを選択的にリン酸化できると考えました。

この考え方をもとに、チロシンの酸化に、光のエネルギーを吸収して活性化される光触媒を化学触媒として用いました(図2)。光触媒により生じるラジカルと反応して目的のリン酸化チロシンを与えるリン酸化剤の創製には苦労が伴いましたが、電子的・立体的な最適化をおこなうことで新たなラジカルリン酸化剤 PeCPhos を開発しました。このリン酸化剤の特徴は、光触媒により生じたラジカルと速やかに反応し、副生成物を最小限に抑えながら目的物へと収束するように工夫されていることです。光触媒と PeCPhos を組み合わせた本手法を、STAR 反応

(Selective Tyrosine phosphorylation enabled by an Arbusov Radical reaction) と名付けました。STAR 反応を用いると、単純チロシンに対して 90%収率と、高効率でリン酸化体が得られました。また、従来のリン酸化法では適用が難しかったセリン、スレオニン、リジン、トリプトファンなどを含むペプチド基質に対しても、チロシン選択的に反応が進行しました。この選択性は、光触媒による酸化の段階でラジカルを生じるか否かによって決定されると考えられます。すなわち、チロシンは酸化されてラジカルを生成しますが、それ以外のアミノ酸は酸化を受けないためリン酸化されないと考えられました。生体内でセリンやスレオニンのリン酸化はチロシンのリン酸化とは異なる生物応答を引き起こすために、この選択性は重要です。さらに、将来のタンパク質の触媒的リン酸化反応開発への展開を見据えた、水系溶媒中でのペプチドリン酸化にも成功しました。

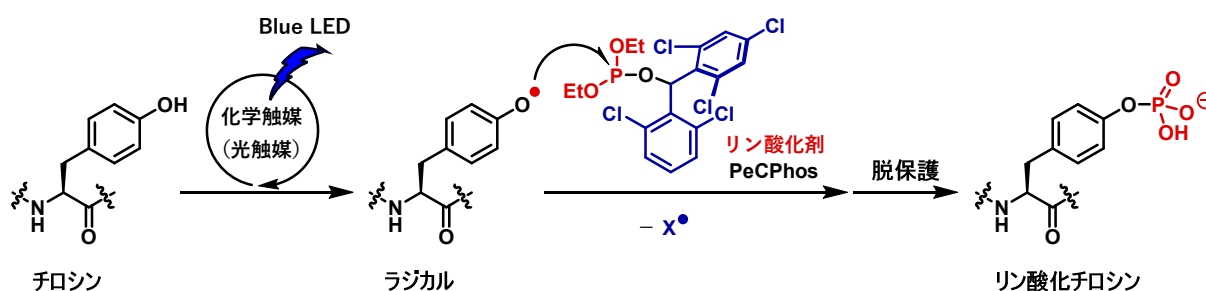


図 2 : STAR 反応 : ペプチドにおけるチロシン選択的な触媒的リン酸化反応

本研究は、ペプチドのような反応性を有する部分構造を多数有する複雑な分子に対しても、チロシンを選択的にリン酸化することに成功した初めての例です。これにより、我々が推し進める「触媒医療」の実現に向けて重要な進展がもたらされました。細胞や生体内での反応の実現などに向けた課題はまだ多く残されていますが、本成果はその目標に向けた大きな一歩を示すものと期待しています。

## 発表者・研究者等情報

東京大学

大学院薬学系研究科

金井 求 教授

三ツ沼 治信 助教

## 論文情報

雑誌名 : Journal of the American Chemical Society

題名 : Catalytic Phosphorylation of Tyrosine via a Radical Arbusov Reaction

著者名 : Benjamin D. A. Shennan, Tomoyuki Fukuta, Mina Yamane, Takashi Koyama, Harunobu Mitsunuma, Motomu Kanai\*

DOI : 10.1021/jacs.4c17637

URL : <https://doi.org/10.1021/jacs.4c17637>

## 研究助成

本研究は、科研費「基盤研究 S (課題番号 : 23H05466)、学術変革研究 A (課題番号 : JP23H04909、JP20H05843)」、「外国人特別研究員」、「次世代研究者挑戦的研究プログラム (課題番号 : JPMJSP2108)」の支援により実施されました。

## 用語解説

### (注1) 化学触媒

ここでは、生体内で働く酵素などの生物触媒とは異なり、人工的に設計して生み出された人工化学触媒系のことを指す。

### (注2) 光触媒

光の持つエネルギーを吸収して、そのエネルギーを反応物に与えて化学反応を起こさせる物質。

### (注3) 触媒医療

生体内では酵素が担う機能を化学触媒で代替することで、従来の治療法では難しい疾患の克服を目指す新しい治療概念。

### (注4) 翻訳後修飾

タンパク質が生合成された後に受ける化学的な修飾。リン酸化以外にも、アセチル化やメチル化などが知られている。

### (注5) 酸化

ここでの酸化とは、化合物から一電子を奪い、ラジカル体へと変換すること。

## 問合せ先

<研究に関する問合せ>

東京大学大学院薬学系研究科

教授 金井 求 (かない もとむ)

Tel : 03-5841-4830 E-mail : kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp

<報道に関する問合せ>

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp