

化学的糖鎖挿入法を基盤とした IL21 半合成研究

(阪大理¹・阪大院理基礎理学プロジェクト研究センター²) ○井澤 奈々¹・真木 勇太^{1,2}・岡本 亮^{1,2}・梶原 康宏^{1,2}

Semisynthesis of IL21 based on chemical insertion of glycan (¹*Sch. Sci., Osaka Univ.*, ²*Grad. Sch. Sci. PRC, Osaka Univ.*) ○Nana Izawa,¹ Yuta Maki,^{1,2} Ryo Okamoto,^{1,2} Yasuhiro Kajihara^{1,2}

Semisynthesis combining *E. coli* expression and chemical synthesis is essential for the efficient preparation of proteins and glycoproteins. Peptide ligation chemistry, including native chemical ligation, is often employed, however, the ligation site is usually limited to cysteine or alanine residue. In our laboratory, we have been working on synthesis of various glycoproteins by the ligation using β -mercaptoamino acid derivatives. In this study, we synthesized β -mercaptoarginine in short steps and examined semisynthesis of the glycoprotein interleukin 21 (IL21) using the amino acid derivative.

β -mercaptoarginine derivative **2** was obtained as the racemic form in four steps by the Horner-Wadsworth-Emmons reaction and Michael addition reaction using N-Boc-2-phosphonoglycin trimethyl (**1**) as the starting material. Next, we successfully obtained the desired β -mercaptoarginine derivative (**3-L**) by condensation reaction with thiogalactose and purification using a chiral column. We currently investigate the preparation of long-chain polypeptides by *E. coli* expression and ligation reactions using amino acid derivatives. In this presentation, we will discuss these details.

Keywords : glycoprotein; synthesis of peptide; amino acid; semisynthesis; Interleukin

タンパク質や糖タンパク質を合成的に簡便に調製するために、大腸菌発現法と化学合成法を組み合わせた半合成が利用される。この際、native chemical ligationなどの一般的なペプチド連結反応では、連結箇所がシステインやアラニンなどに限定されるという問題がある。そこで、当研究室では β メルカプトアミノ酸誘導体を用いて任意のアミノ酸位置でペプチド連結を行うことで種々の糖タンパク質合成を検討している。本研究では、 β メルカプトアルギニン短工程で合成し、これを用いて糖タンパク質インターロイキン21 (IL21)の半合成を検討した。

鍵となる β メルカプトアルギニン誘導体は、N-Boc-2-ホスホノグリシントリメチル(**1**)を出発原料に、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応およびマイケル付加反応によって、4工程でラセミ体(**2**)として得た。続いて、チオガラクトースとの縮合反応と、キラルカラムを用いた精製により、目的とする β メルカプトアルギニン誘導体(**3-L**)を得ることに成功した。現在、大腸菌発現による長鎖ポリペプチドの調製やアミノ酸誘導体を用いた連結反応を検討しており、本発表では、これら詳細について述べる。

