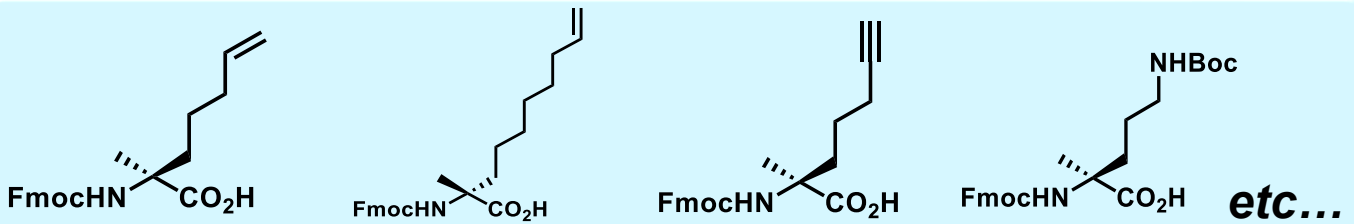
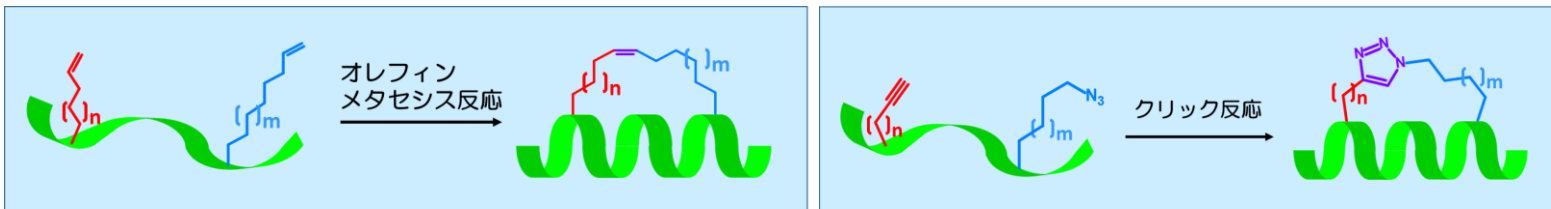


Stapled peptide 合成用 非天然型アミノ酸のご紹介

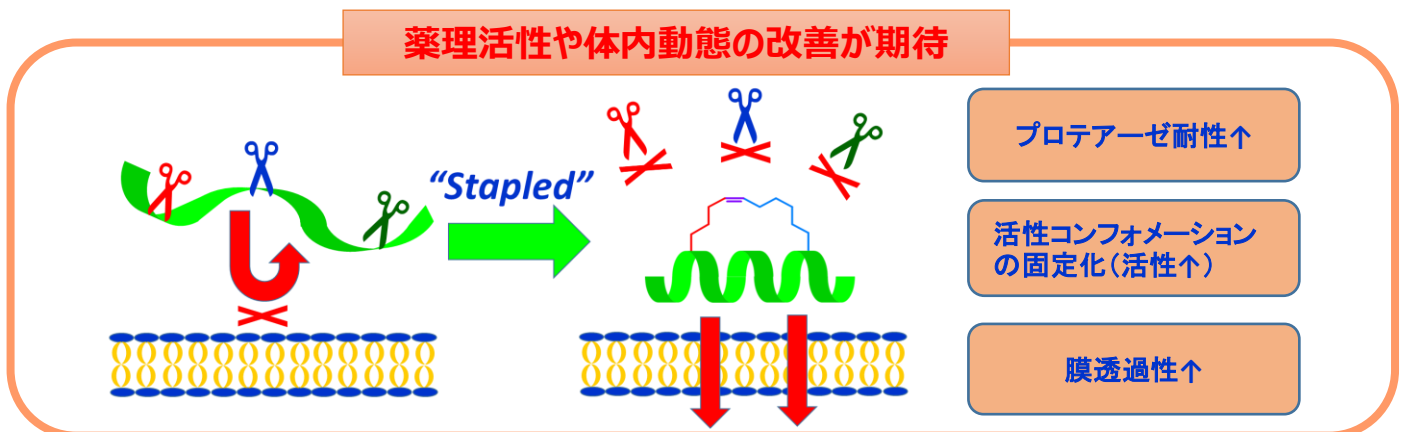


◆Stapled peptideとは？

結合可能な官能基を有する2種の非天然型アミノ酸を直鎖ペプチドに組み込んだ後に、架橋構造を形成させ、 α -Helixなどの主鎖3次元構造を固定化させる技術で、タンパク-タンパク相互作用 (PPI) に関わる薬剤への応用が盛んになされています^{a)}。下図の反応等により様々なstapled peptide構築が可能です^{b)}。



◆Stapled peptide に期待される機能

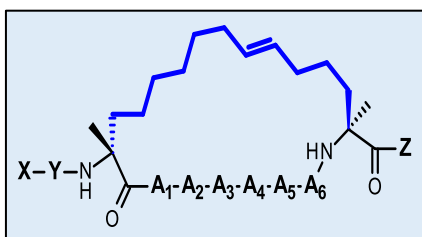


◆Stapled peptide 応用例：詳細はこちらでご確認！

キシダ化学 Stapled Peptide

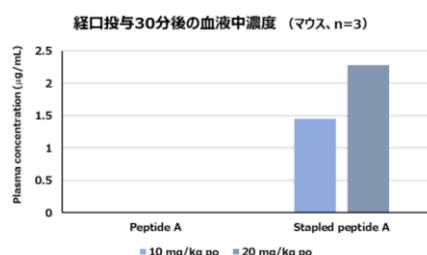
検索

◎報告例 1



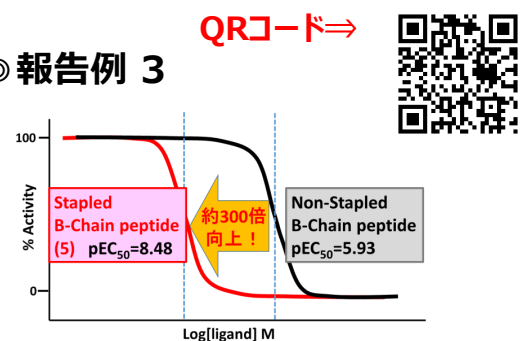
治験薬の例

◎報告例 2



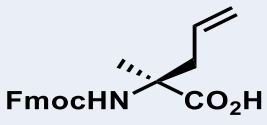
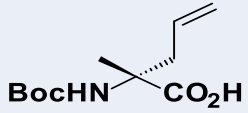
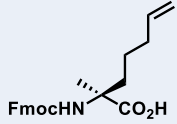
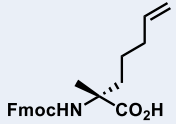
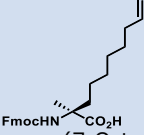
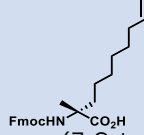
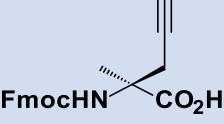
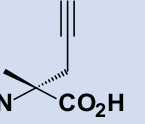
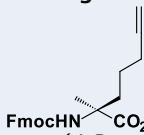
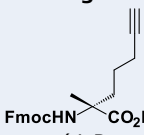
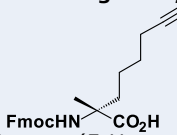
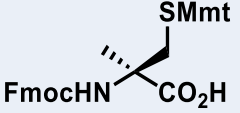
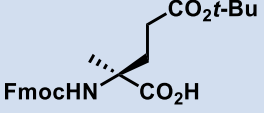
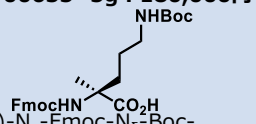
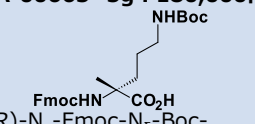
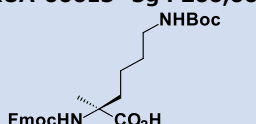
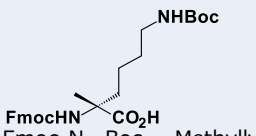
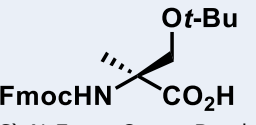
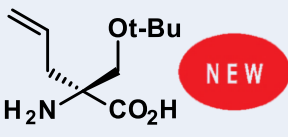
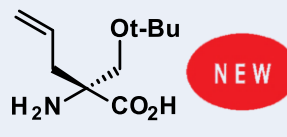
抗HIV活性を有する
ペプチド化合物創出
(薬理活性、体内動態改善)

◎報告例 3



Relaxin-3
(insulin-relaxin family)
agonist 創出 (薬理活性向上)

◆Stapled peptide 合成用非天然型アミノ酸 主な製品ラインアップ

<p>KUA-00031 1g : 55,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₂CH=CH₂)-CO₂H</p> <p>(S)-N-Fmoc-α-Allylalanine CAS RN® 288617-71-0</p>	<p>KUA-00051 1g : 50,000円</p>  <p>BocHN-CH(CH₂CH=CH₂)-CO₂H</p> <p>(R)-N-Boc-α-Allylalanine ethyl ester CAS RN® 1263046-12-3</p>	<p>KUA-00061 1g : 45,000円 KUA-00065 5g : 150,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₂CH₂CH=CH₂)-CO₂H</p> <p>(S)-N-Fmoc-α-(4-Pentenyl)alanine CAS RN® 288617-73-2</p>	<p>KUA-00071 1g : 45,000円 KUA-00075 5g : 150,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₂CH₂CH=CH₂)-CO₂H</p> <p>(R)-N-Fmoc-α-(4-Pentenyl)alanine CAS RN® 288617-77-6</p>
<p>KUA-00101 1g : 55,000円 KUA-00105 5g : 160,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₂(CH₂)₆)-CO₂H</p> <p>(S)-N-Fmoc-α-(7-Octenyl)alanine CAS RN® 288617-75-4</p>	<p>KUA-00111 1g : 55,000円 KUA-00115 5g : 160,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₂(CH₂)₆)-CO₂H</p> <p>(R)-N-Fmoc-α-(7-Octenyl)alanine CAS RN® 945212-26-0</p>	<p>KUA-00161 1g : 45,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₂C≡CH)-CO₂H</p> <p>(S)-N-Fmoc-α-Propargylalanine CAS RN® 1198791-58-0</p>	<p>KUA-00171 1g : 45,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₂C≡CH)-CO₂H</p> <p>(R)-N-Fmoc-α-Propargylalanine CAS RN® 1198791-65-9</p>
<p>KUA-00181 1g : 60,000円 KUA-00185 5g : 180,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₂(CH₂)₃C≡CH)-CO₂H</p> <p>(S)-N-Fmoc-α-(4-Pentynyl)alanine CAS RN® 1050501-65-9</p>	<p>KUA-00191 1g : 60,000円 KUA-00195 5g : 180,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₂(CH₂)₃C≡CH)-CO₂H</p> <p>(R)-N-Fmoc-α-(4-Pentynyl)alanine CAS RN® 1198791-56-8</p>	<p>KUA-00201 1g : 85,000円 KUA-00205 5g : 275,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₂(CH₂)₄C≡CH)-CO₂H</p> <p>(R)-N-Fmoc-α-(5-Hexynyl)alanine CAS RN® 1198791-69-3</p>	<p>KUA-00501 1g : 60,000円</p>  <p>SMmt FmocHN-CH(CH₃)-CO₂H</p> <p>(R)-L-N-Fmoc-S-Mmt- α-Methylcysteine CAS RN® 1198791-74-0</p>
<p>KUA-00531 1g : 90,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₃)-CO₂t-Bu</p> <p>(S)-N-Fmoc-α-Methylglutamic acid- 5-tert-butyl ester CAS RN® 1072845-48-7</p>	<p>KUA-00651 1g : 45,000円 KUA-00655 5g : 180,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₃)-CO₂H NHBoc</p> <p>(S)-N_α-Fmoc-N_δ-Boc- α-Methylornithine CAS RN® 1315449-95-6</p>	<p>KUA-00661 1g : 45,000円 KUA-00665 5g : 180,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₃)-CO₂H NHBoc</p> <p>(R)-N_α-Fmoc-N_δ-Boc- α-Methylornithine CAS RN® 171860-40-5</p>	<p>KUA-00611 1g : 50,000円 KUA-00615 5g : 200,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₃)-CO₂H NHBoc</p> <p>(S)-N_α-Fmoc-N_ω-Boc-α-Methyllysine CAS RN® 1202003-49-3</p>
<p>KUA-00621 1g : 50,000円 KUA-00625 5g : 200,000円</p>  <p>FmocHN-CH(CH₃)-CO₂H NHBoc</p> <p>(R)-N_α-Fmoc-N_ω-Boc-α-Methyllysine CAS RN® 1315449-94-5</p>	<p>KUA-00761 1g : 85,000円</p>  <p>Of-Bu FmocHN-CH(CH₃)-CO₂H</p> <p>(S)-N-Fmoc-O-tert-Butyl- α-Methylserine CAS RN® 914399-98-7</p>	<p>KUA-01391 1g : 70,000円</p>  <p>Ot-Bu H₂N-CH(CH₂CH=CH₂)-CO₂H</p> <p>(S)-O-tert-Butyl-α-Allylserine CAS RN® -</p>	<p>KUA-01401 1g : 70,000円</p>  <p>Ot-Bu H₂N-CH(CH₂CH=CH₂)-CO₂H</p> <p>(R)-O-tert-Butyl-α-Allylserine CAS RN® -</p>

Boc : tert-Butoxycarbonyl, Fmoc : 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, Mmt : 4-Methoxytrityl,

記載されております試薬は、試験研究以外に使用しないでください。

上記記載製品以外にも、多数の非天然型アミノ酸製品を取り揃えております。
カタログにない非天然型アミノ酸につきましてもご相談を承ります。

カスタム製造品として費用をお見積りさせていただきます。

もちろん秘密厳守で、ご相談、お見積りは無料です。

◆ 参考

a) M. Moiola et. Al., *Molecules* **2019**, *24*, 3654 b) Y. Tian et. al., *ChemBioChem* **2017**, *18*, 2087



KISHIDA
キシダ化学株式会社

URL : <http://www.kishida.co.jp>

E-mail : shiyaku@kishida.co.jp

本社(大阪) TEL (06)6946-8134 FAX (06)6946-8135

東京 TEL (03)5625-5591 FAX (03)5625-5592

つくば TEL (029)833-6011 FAX (029)833-6012

沼津 TEL (055)926-6711 FAX (055)926-6712

福岡 TEL (092)622-0422 FAX (092)621-8954

山口 TEL (0834)22-3177 FAX (0834)22-2625

別添資料

Stapled peptide 応用例のご紹介

Stapled peptide 応用例のご紹介

報告例 1 : 臨床開発段階にある治験薬

ALRN-6924

- ・米国Aileron社開発の治験薬（進行血液癌および固形癌）
- ・癌抑制タンパク質p53の再活性化剤
- ・p53の内因性阻害剤であるMDMXおよびMDM2とのタンパク-タンパク相互作用を阻害

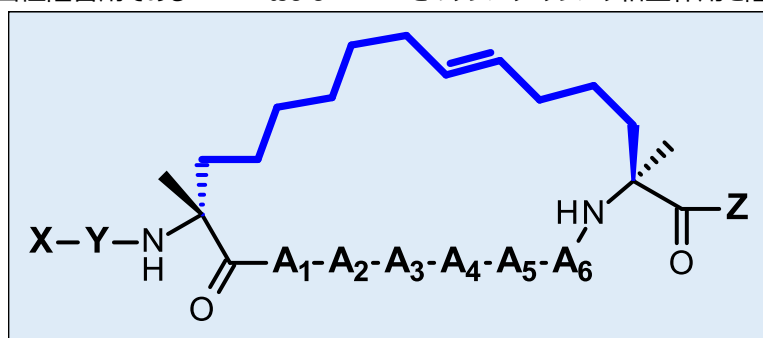


Fig. 特許#記載のMarkush構造

参考情報 : Aileron Therapeutics出願特許情報 (WO2016049359#)

Aileron Therapeutics社HP情報 (2020年4月現在)
<https://www.aileronrx.com/>

報告例 2 : HIV-1 融合阻害ペプチド (fusion inhibitor) のステーブル化による抗HIV活性の向上及び対内動態改善

peptide A : gp41 T649v (626-662)
 stapled peptide A : SAH-gp41(626-662)(A,B)

fig.1 抗HIV活性の向上

HIV-1抗ウイルス活性	IC ₅₀ (nM)
Peptide A	44.4 ± 6.5
Stapled peptide A	16.1 ± 3.9

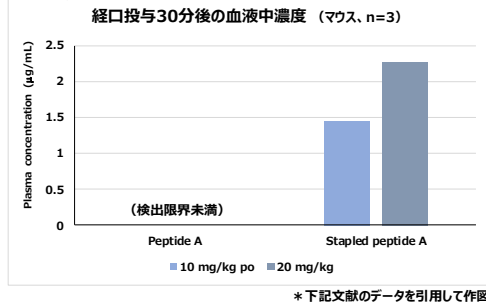
#HIV-1 HXBc2(V38E/N42S)

fig.2

10 mg/kg iv	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·min/mL)	CL (mL/min/kg)
Peptide A	32	1050	9.5
Stapled peptide A	140	9870	1.0

(マウス, n=3)

fig.3



* peptide Aをstaple化 (stapled peptide A) することにより抗HIV活性が向上 (fig.1)。
 * 代謝速度(CL)が改善し、マウス血漿中の濃度が上昇する(fig.2,3)効果が現れた。

参考情報: Gregory H. Bird, Navid Madani, Alisa F. Perry, Amy M. Princiotto, Jeffrey G. Supko, Xiaoying He, Evripidis Gavathiotis, Joseph G. Sodroski, and Loren D. Walensky *PNAS*. 2010, **107**, 14093-14098.

報告例 3 : 強力なrelaxin-3 受容体アゴニスト作用を有するステーブルペプチドの創出

- ✓インスリンファミリーに属する relaxin-3 は二本鎖 (A, B鎖) が複雑に絡み合った立体構造を有しているため、構造変換による低分子リードの開発が困難。
- ✓relaxin-3 受容体 (RXFP3) 結合部位である B鎖一本鎖α-ヘリカル部分のstapled peptide (5) を合成したところ、ステーブル化していないB鎖ペプチドと比較し、受容体アゴニスト活性が大幅に向上¹⁾。

Non-Stapled B-Chain peptide

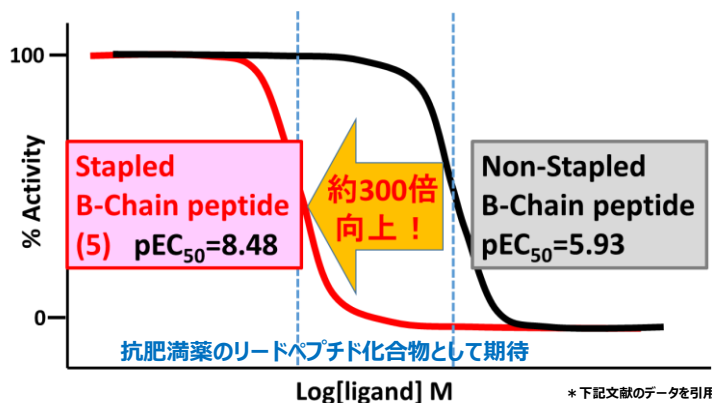
RAAPYGVRL-SGR-**EFIRA**-VIFTSGGSRW



Stapled B-Chain peptide (5)

Ac-SGR-**S5FIRS5**-VIFTSGGSRW

(S5: (S)-2-(4-pentenyl) alanine).



参考情報: Keiko Hojo*, Mohammed Akhter Hossain*, Julien Tailhades, Fazel Shabanpoor, Lillian L. L. Wong, Emma E. K. Ong-Pålsson, Hanna E. Kastman, Sherie Ma, Andrew L. Gundlach, K. Johan Rosengren, John D. Wade*, and Ross A. D. Bathgate* *J. Med. Chem.* 2016, **59**, 7445