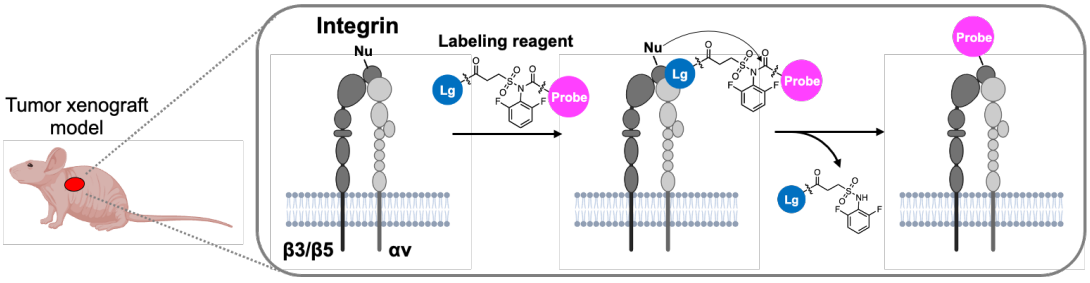
日本化学会 第105春季年会 (2025)

リガンド指向性 ArNASA 化学による in vivo タンパク質ラベリング

（京大院工 [1]）○田村 朋則 [1]・河野 正晴 [1]・杉原 大 [1]・浜地 格 [1]
In vivo protein labeling by ligand-directed ArNASA chemistry ([1]*Graduate School of Engineering, Kyoto University*) ○Tomonori Tamura,[1] Masaharu Kawano,[1] Dai Sugihara,[1] Itaru Hamachi[1]

Ligand-directed chemistry has been recognized as a powerful strategy for selective labeling of endogenous proteins with synthetic reagents in living systems. Although there are several successful examples, the in vivo application of this technique often faced challenges because of the sluggish labeling rate and low in vivo stability of reagents. Here we report our recent efforts on protein labeling in vivo using the latest reactive group, *N*-acyl-*N*-aryl-sulfonamide (ArNASA). The ArNASA-appended labeling reagents selectively labeled their target protein, integrin $\alpha_v\beta3/5$, in cultured cells and in tumor-bearing mice.
Keywords : ArNASA; Ligand-directed chemistry; Integrin; Protein labeling

我々のグループは、生きた細胞や動物個体内の狙った内在性タンパク質を標識（ラベリング）・機能化するための手法として『リガンド指向性化学』を長年開発してきた。[1] この手法では標的タンパク質に対するリガンドと機能性プローブを Cleavable な反応基を介して連結したラベル化剤を用いる。これまでに、反応基としてトシル基やアシルイミダゾール基を有するラベル化剤を用いて、それぞれ赤血球内炭酸脱水酵素やマウス脳内神経伝達物質受容体の選択的ラベリングに成功している。[2,3] 一方、従来の反応基はラベル化速度（効率）や血中安定性に課題があり、脳以外の臓器やがん組織への適用は依然として困難であった。こうした背景の中、ごく最近我々は *N*-acyl-*N*-aryl-sulfonamide (ArNASA)反応基が血清存在下でも効率的に標的タンパク質を修飾可能であり、in vivo での適用に有望であることを見出した。[4] そこで本研究では、がん細胞に発現するインテグリン$\alpha_v\beta3/5$ を標的に複数の ArNASA 型ラベル化剤を合成し、培養細胞および担がんマウス体内におけるラベル化能を評価した。本発表ではこれらラベル化剤の構造活性相関についてその詳細を報告する。



1) T. Tamura and I. Hamachi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 2782–2799.
2) S. Tsukiji, *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, **2009**, 5, 341–343.
3) H. Nonaka, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2024**, *121*, e2313887121.
4) M. Kawano, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, *145*, 26202–26212.

© The Chemical Society of Japan