


【特別推進研究】

ペプチドの革新的合成と論理的分子設計

	研究代表者	中部大学・ペプチド研究センター・卓越教授 山本 尚 (やまもと ひさし)	研究者番号: 20026298
	研究課題情報	課題番号: 23H05407 キーワード: ペプチド合成、スーパーシリル保護基、収束型合成	研究期間: 2023年度~2027年度

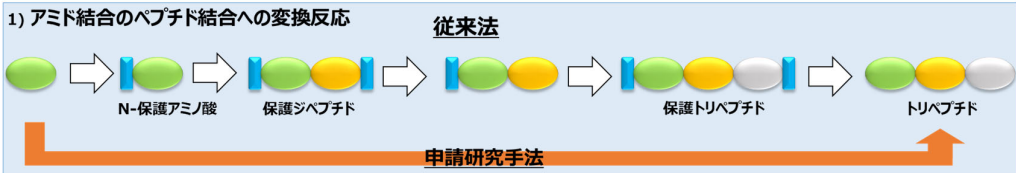
なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

● 研究の全体像

ペプチド合成は1960年代のメリフィールドの固相合成に始まるが、その後、この手法は根幹の改善がなされないままに半世紀が経過した。例えば反応性、不可避のラセミ化、合成途上の分析・精製が困難である点、多段階の精製による価格の高騰などの欠点により、ペプチドが中分子医薬品のエースになることは難しかった。しかし、最近私たちは、1960年代からの半世紀にわたるクラシックなペプチド合成の完全なゲーム・チェンジとなる種を発見し、文字通りペプチド分野における有機化学の教科書を完全に書き換える成果を出せたと確信した。これは、創薬分野では数十年に一度の成果であると考えている。

本法は3つの発明から成り立っている。

【第1の発明】従来のペプチド合成では丹念にアミノ酸を保護、活性化、反応、脱保護と繰り返していたが、1工程で**アミド-アミド変換**を起こすことに成功した。この発明を軸に従来法よりも簡略化された多様なペプチド合成に挑戦する。



【第2の発明】ペプチド合成ではペプチド鎖が長くなると脂溶性が失われ、ほとんどの場合固化して有機溶剤に不溶となる。この欠点に対して従来は長鎖アルキル基をTAGとして付加することで対処してきたが、実用化を考慮すると不十分であった。そこで**スーパーシリル基**を用いたTAG基を装着することで、**完全な脂溶性**に挑戦する。

2) スーパーシリルTAGを使用した有機溶媒への溶解性向上



【第3の発明】**効果的な収束型のカップリング**である。ペプチドの10-15ペプチドを合成した後、そのペプチド鎖同士をカップリングして、指数関数的に伸長すると長鎖ペプチド合成 (30、60、120ペプチド) が簡便に合成できる。この開発により、従来手法では合成できなかったペプチドへの挑戦が可能となる。

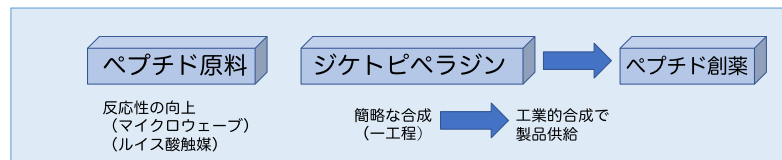
3) 収束型ペプチド合成法



最後に、ペプチドの合成だけでなく、どのような構成のペプチドが生物活性を発現するか詳細に探索しなければならない。その効率的な探索を実現するために一つの反応容器で複数のペプチドを一度に合成する混合合成に着手している。この手法を武器に生物活性発現ペプチドの探索を開始している。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

アミド結合からペプチド結合への反応は、ペプチド合成に全く新しい扉を開いた。将来的に原料であるジケトピペラジンを安価で入手するために、まずは1工程の方でジケトピペラジンを合成することを目標に研究を進めている。この手法が確立すると、受注生産でも素早く対応できるシステム構築も夢ではない。1~2年を要して最も有効で経済的な合成手法を開発する予定である。同時に、鍵反応についても現状では数時間の反応時間を必須としているが、1時間以内に完了する条件探索を随時検討中であり、特にマイクロ波装置を用いることにそのヒントを得ているので、反応時間の短縮化を測りたい。加えて反応速度を上げるために適切なルイス酸触媒の探索を行っている。



さらにジケトピペラジンに別のペプチド鎖を装着することで、環拡大反応を起こし、大環状のラクタム合成が可能となる。大環状ラクタムはペプチドの消化器官への膜透過性に優れており、生体内での安定性を確保できるため、その簡便な合成法が望まれていたが、この需要に現代の有機合成は応えていない。自在に環のサイズを選べるのであれば、非常に有効な手法となるだろう。



N-メチルのペプチドは親油性向上による細胞膜透過性改善が期待できるため、創薬として大きな利点がある。これは、私たちのジケトピペラジンの窒素をメチル化するのみで達成できる。ジケトピペラジンのN-メチル体合成はすでにモデル基質にて成功しているため、今後は一般性を確認した後ペプチド合成に適用する。



天然物の合成ではインシュリンの合成に着手する。A鎖、B鎖の21ペプチドと30ペプチドをそれぞれ合成する必要があるが、私たちの収束型合成を用いれば、短工程で調製可能と考えている。インシュリンの価格は非常に高価であるにもかかわらず、生涯投薬しなくてはならない患者さんは極めて大人数である。したがって、合成成功による社会的貢献は極めて大きい。

このように、特別推進研究で発明した合成手法は破壊的イノベーションとして従来の煩雑な合成を完全に凌駕したゲーム・チェンジを起こす。1年以上かかっていたペプチド合成を数週間に短縮することも可能となる。さらに、私たちの本申請研究のゴールは、標的化合物を簡便に合成するだけにとまらず、新手法を用いた工業的な大量合成技術の開発も含まれる。すなわち、将来的にペプチドを安価に提供できる社会実装の土台作りも検討する予定にしている。これは的確な創薬の戦略になり、諸外国の創薬シェアを急速に追い越すことが可能だ。つまり、現在は十分に開発されていない中分子創薬を我が国の創薬の「おはこ」にすることで、世界における日本の先導的位置を確保し、諸外国ができなかった展開が期待できる。さらには多様な化学産業の振興に寄与する。