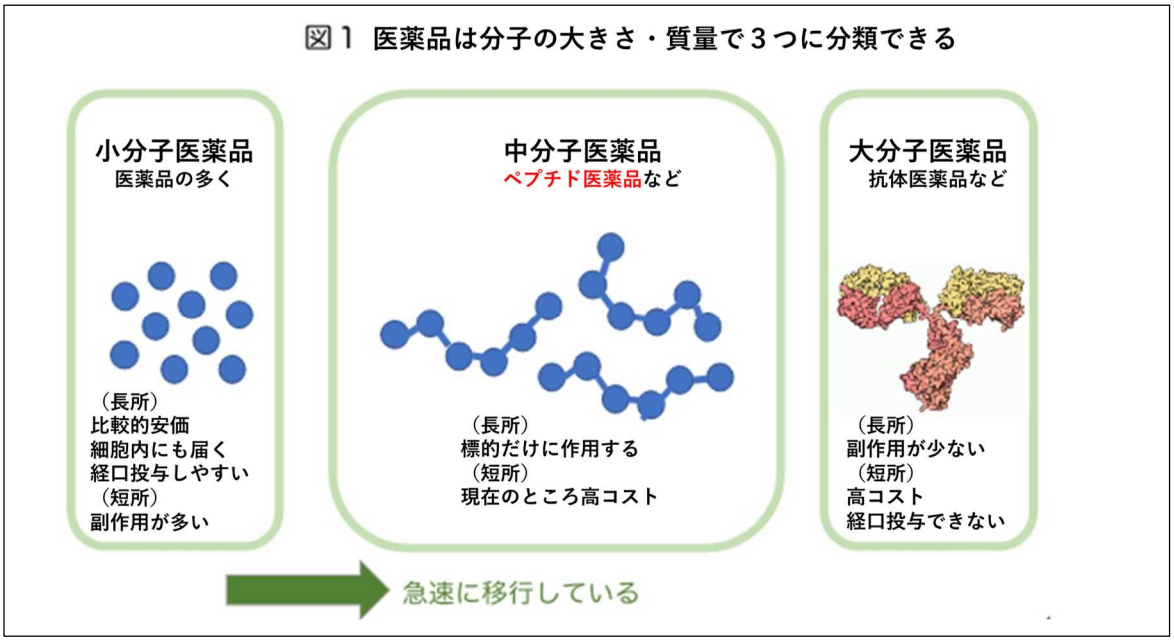
記者説明会資料　　2019 年 7 月 25 日

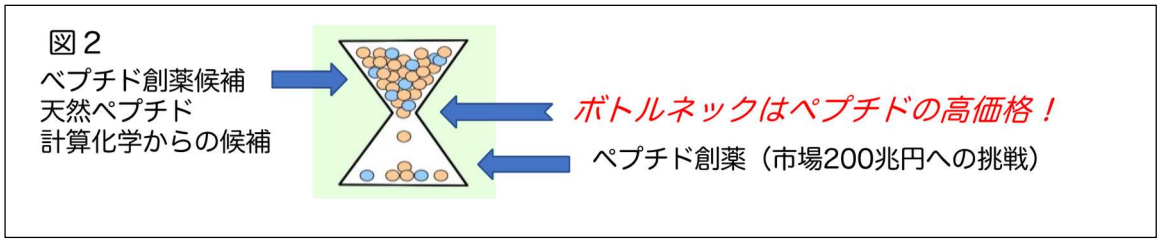
中部大学　総合工学研究所所長・教授　山本　尚

ペプチドの革新的合成

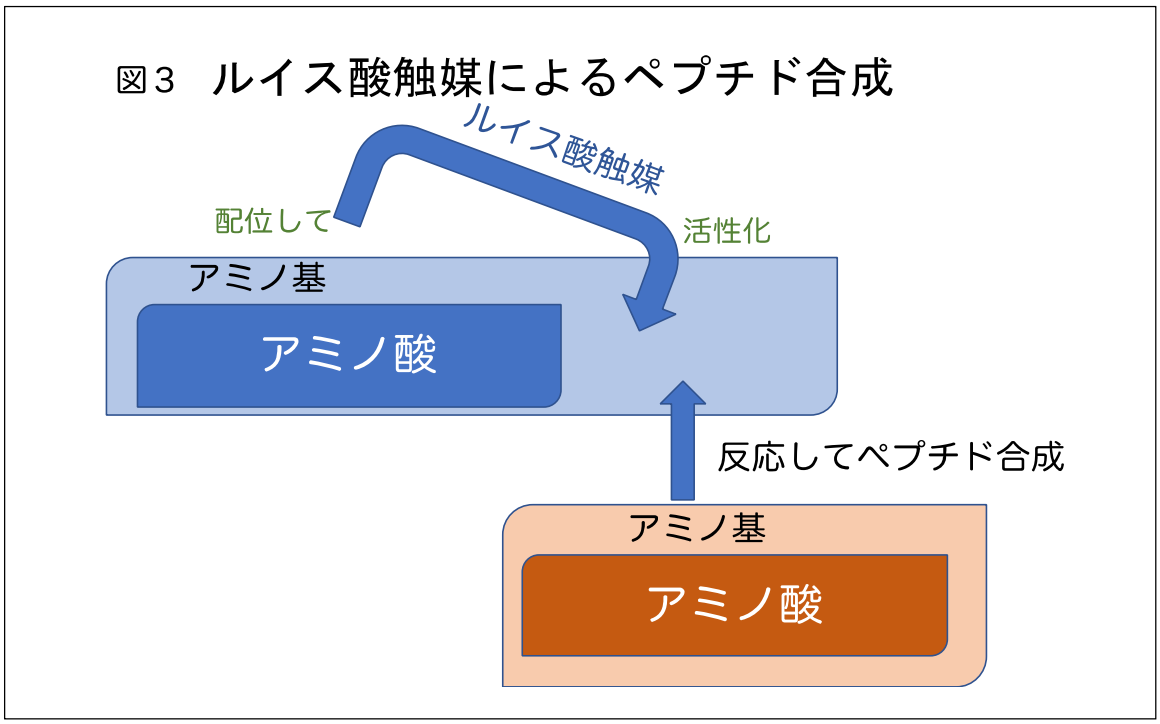
- ２０年前には全盛を誇った小分子医薬品は、現在急速にその席を中分子や大分子医薬品に譲っている。例えば、中分子医薬品のペプチドは癌やうつ病、その他のこれまで十分には医薬品が効果的には作用しなかった病態にも効果がある（図１）。



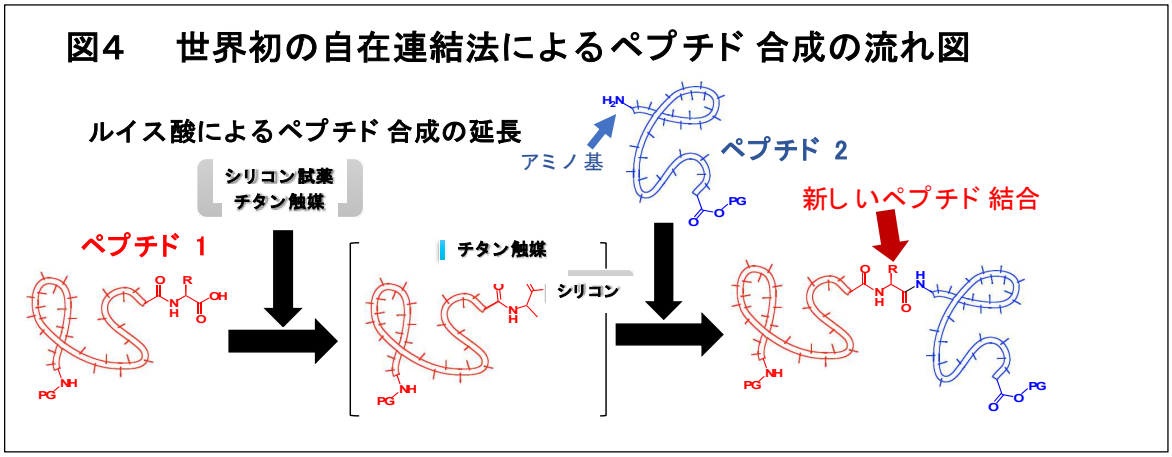
- しかし、今後、主役になるべきペプチドは、半世紀前の合成法（固相合成）しかなく、大量合成は行えないので、信じられないほどの高価格である。ここで、開発した手法（液相合成）は圧倒的な安価で、高純度のペプチドを世界に提供できるものである。一方では、現在様々な活性ペプチドが続々と発見されているのに、その高価格がボトルネックになって、市場に登場することができない。新手法では従来法の 1000 分の１以下の価格で提供でき、多くのペプチド医薬品を社会に提供することができる（図 2）。



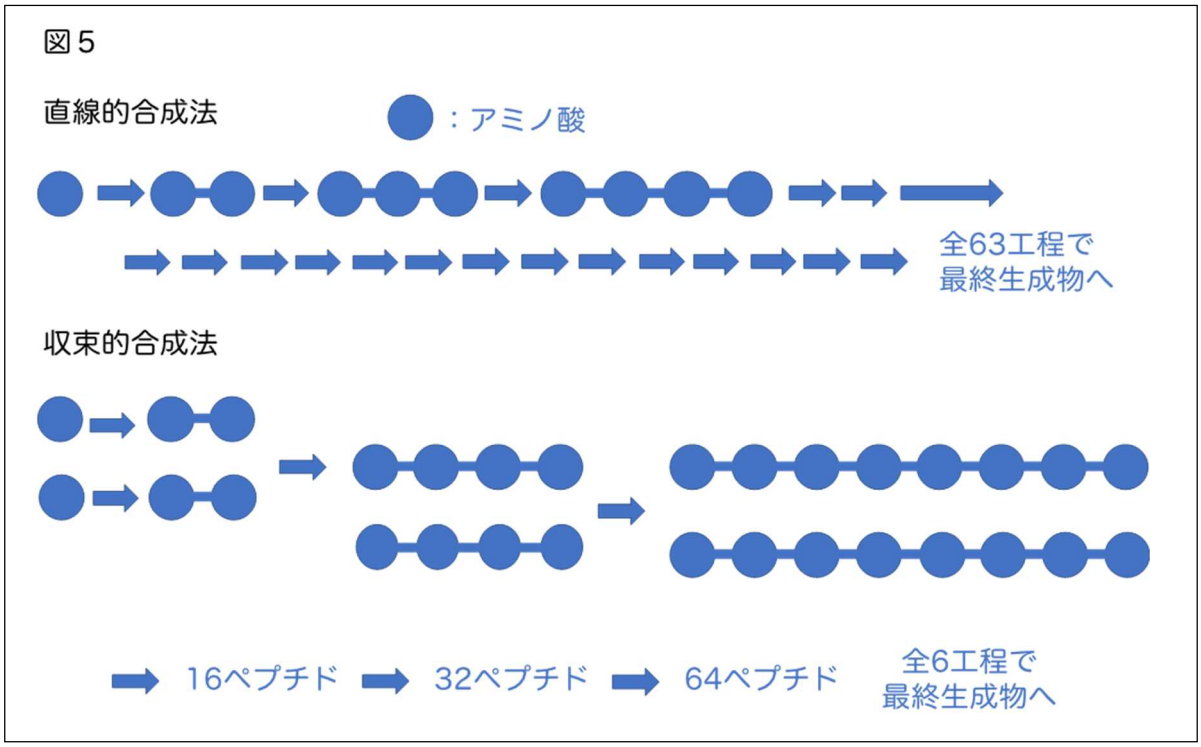
- 新合成技術は（ルイス酸）触媒を用いる。触媒でアミノ基と繋がり、同時にカルボン酸を活性化する。これによって、これまでは、防ぐことができなかったラセミ化（アミノ酸の不斉異性化）を防ぐことに成功した（図３）。



- 従来のペプチド合成（固相）では、ペプチド鎖のどの末端でも連結可能なペプチド連結（ペプチド鎖を連結する手法）は不可能である。（図４）新法では、自在連結が高収率で進む。



- この新手法を用いて、従来の直線的固相合成法ではなく、収束的液相合成法に成功した（図５）。下の例では 64 工程が 6 工程にまで短縮されている。



- これら発見によって、従来の合成手法の永年にわたる欠点を解消した。その結果、低価格で純度の高いペプチドを大量に市場に提供できるようになった。
- ペプチド合成では、すでに数万報の論文が発表されているが、これまでは高価なカルボン酸活性化剤を用いてきた。本法の発見は山本が長年開発してきたルイス酸を用いることで成功した。ここではルイス酸がカルボン酸活性化されていないエステル基を活性化している。
- また、直線的な固相従来法では避けられなかった大量の排水と大量の有害物質等の環境負荷廃棄物がほとんど生成しない、圧倒的に環境に優しい手法となっている。
- ペプチドを用いれば、鉄や炭素繊維より強いと言われるペプチド繊維が合成可能である他、ペプチドの応用分野は一般材料から電子部品にまで広がる。すなわち、安価になったペプチドは

医薬品ばかりでなく、今後、様々な素材、化粧品、農薬等、これまでペプチドの高価格で開発が不可能だった分野の産業にも幅広く広がって行くと予想される。水素結合でネットワークを構成しているペプチドは大変丈夫な材料で、基本的には300度以上の温度にも耐える物質であり、上手に用いれば現在のマテリアルよりも優れた多種多様な物質を提供できる。これによって、未踏の分子レベルでのペプチド物質合成への道を開くことができる。

- （近々発行の論文）

  “Substrate-Directed Lewis-Acid Catalysis for Peptide Synthesis” Muramatsu, W; Hattori, T; Yamamoto, H, J. Am. Chem. Soc.2019 in press

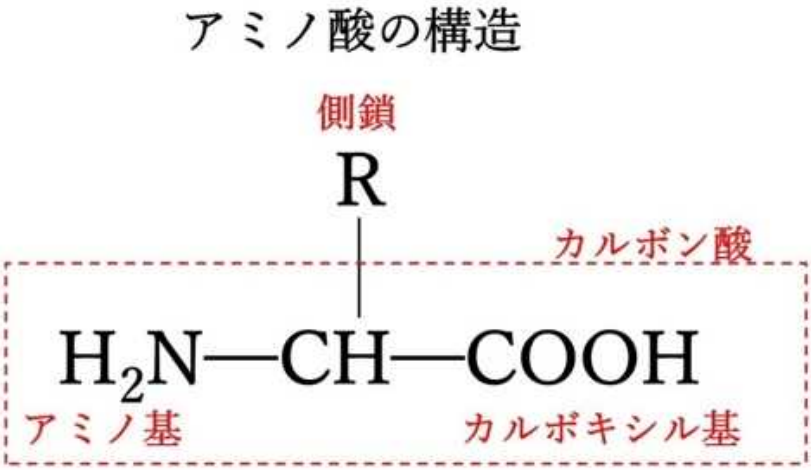
  https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.9b03850

記者説明会資料付録

用語解説

アミノ酸

分子内にアミノ基とカルボキシル基を持つ有機化合物の総称。動植物が持つアミノ酸は約 80 種類で、そのうちタンパク質を構成するのは約 20 種類ある。



ペプチド

アミノ酸が２～100 個程度結合した化合物。アミノ酸が２個ならジペプチド、３個ならトリペプチドと呼ぶ。またアミノ酸２～10 個程度の時をオリゴペプチド、それ以上をポリペプチドと呼ぶこともある。アミノ酸がさらに多く結合した長い化合物がタンパク質。ペプチドはタンパク質より短いためタンパク質断片とも呼ぶ。ペプチドの作り方にはタンパク質を切断するトップダウン方式と、アミノ酸をつなぐボトムアップ方式がある。中部大学が開発しているのはボトムアップ方式。

アミノ基とカルボキシル基とで脱水してアミド結合を作る

隣り合う化学物質のアミノ基とカルボキシル基が脱水反応で結合することを「アミド結合」、特にアミノ酸同士が結合した場合には「ペプチド結合」と呼ぶ。アミノ酸がペプチド結合で次々と繋がると、ペプチドができ、さらに長くなるとタンパク質となる。

中分子

厳密な定義は無いが、分子量がおおむね500までの分子を低分子、500～数千を中分子、数千以上で上限無しを高（大）分子と呼ぶ。医薬品の多くは低分子で作る。安価なため薬剤を作りやすい。しかし寸法が小さいため患部以外にも行きわたって副作用の原因となる。一方、病原体や異物などの抗原と結合して攻撃するために設計された高分子のタンパク質を用いる抗体医薬品も実用化している。病気の原因物質に結合する特定の医薬品を作ることができ、高い治療効果が期待される。しかし製造コストが高いうえ、寸法が大きいため患部まで届かない問題もある。そこで中分子であるペプチド医薬品がちょうどよい寸法として期待される。ところが現状ではペプチドの合成コストが高いため、ほとんど実用化されていない。

ルイス酸

電子が余っている物質の孤立電子対（非共有電子対またはローンペア）を受け入れ、共有結合して安定になる物質をルイス酸という。逆に孤立電子対を提供する供与体をルイス塩基と呼ぶ。ルイス酸の性質を持ち、化学反応を促進するのがルイス酸触媒。

ラセミ化

同じ分子式の異なる2種類の光学異性体（鏡像異性体、鏡像体、対掌体、エナンチオマー）が等量（50%ずつ）混合した物質をラセミ体と呼ぶ。創薬では本来製造したい片方の光学異性体の中にもう片方の光学異性体ができて混ざってしまうことをラセミ化という。2つの光学異性体（R体とS体）の薬理活性は異なることが多く、例えばサリドマイドのR体は催眠作用を示すがS体は催奇形性という重篤な毒性、バルビツール酸誘導体はR体が麻酔作用に対してS体は痙攣作用を示す。このため創薬ではラセミ化を抑えることが重要となる。