

未来社会創造事業 探索加速型
「共通基盤」領域
年次報告書(探索研究)

令和元年度 研究開発年次報告書

平成30年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：布施 新一郎]

[名古屋大学大学院創薬科学研究科・教授
(東京工業大学科学技術創成研究院・准教授)]

[研究開発課題名：機能性ペプチドの超高効率フロー合成手法開発]

実施期間：平成31年4月1日～令和2年3月31日

§1. 研究開発実施体制

(1)「東工大布施→名大布施」グループ(東京工業大学→名古屋大学)

① 研究開発代表者: 布施 新一郎 (東京工業大学科学技術創成研究院、准教授→名古屋大学大学院創薬科学研究科、教授)

② 研究項目

・無保護アミノ酸連結によるトリペプチド合成条件確立

(2)「東工大中村」グループ(東京工業大学)

③ 主たる共同研究者: 中村 浩之 (東京工業大学科学技術創成研究院、教授)

④ 研究項目

・反応速度の解析

(3)「横河」グループ(横河電機株式会社)

⑤ 主たる共同研究者: 加藤 暁之 (横河電機株式会社 MK 本部、部長)

⑥ 研究項目

・アミド化収率および異性化率計測原理の確認、および精製技術確立

(4)「島根大」グループ(島根大学)

⑦ 主たる共同研究者: 石垣 美歌 (島根大学戦略的研究推進センター、助教)

⑧ 研究項目

・分光分析におけるスペクトル解析

§2. 研究開発実施の概要

ペプチドは医薬品、食品、化粧品等の用途で需要が高まっているが、従来のペプチド合成法は高価な反応剤を過剰量要し、多量の廃棄物を排出する上、アミノ酸と同等以上の大きな保護基を要し、工程数も廃棄物も多く、高コストであることが大きな問題となっている。本問題の解決に向け、微小な流路を反応場とするマイクロフロー合成技術を基盤として無保護のアミノ酸を安価に高収率で連結できる手法の開発を目指した。すなわち、マイクロフロー合成技術の得意とする高速混合、精密温度制御を駆使することで副反応を抑止しつつ、目的のアミノ酸連結を実現できるものと期待した。昨年度、保護アミノ酸を高活性かつ安価な試薬を用いて活性化し、無保護のアミノ酸と連結することで所望のジペプチドを得ることに成功した。本年度は、さらに難度の高いトリペプチドの合成に取り組み、目標としていた収率 80%以上、異性化率 1%以下で目的物を得ることに成功した。さらに、将来の数理解析に供するための、反応時間および反応温度を変化させた際の原料、生成物の量変化を追跡した。

近赤外分光法を用いたペプチド合成反応の収率のリアルタイムモニタリング技術開発を目的とし

て、アミド結合の増減と相関する近赤外吸収バンドの特定に成功した。またオリゴペプチドを連続的に合成するために必要なフロー抽出操作の原理確認実験を行ったところ、一般的な手動抽出法である分液漏斗を用いた手法と同等以上の効率での抽出に成功した。また、近赤外分光法を用いたペプチド合成のリアルタイムモニタリング技術開発のため、ペプチド結合由来の近赤外吸収バンドの特定を検討したところ、1～6 つのペプチド結合をもつサンプルに対し、 $R^2=0.99$ の精度でその結合数を定量評価できるバンドの検出に成功した。また、様々なアミノ酸残基をもつペプチドにおいてもペプチド結合のバンドでペプチド濃度を定量評価できることを確認した。

・論文等の主要成果：S. Fuse, K. Masuda, Y. Otake, H. Nakamura, *Chem. Eur. J.* 25, 15091, (2019).