

未来社会創造事業 探索加速型
「共通基盤」領域
終了報告書(探索研究)

令和2年度
終了報告書

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]

[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 30 年 11 月 15 日～令和 3 年 3 月 31 日

§1. 研究実施体制

(1)「名大布施」グループ(名古屋大学)

① 研究開発代表者: 布施 新一郎 (名古屋大学大学院創薬科学研究科、教授)

② 研究項目

- ・無保護アミノ酸の連結によるトリペプチド合成の原料適用範囲の検証
- ・無保護アミノ酸の連結によるトリ・ペンタペプチド合成

(2)「横河」グループ(横河電機株式会社)

③ 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)

④ 研究項目

- ・反応設計技術確立
- ・アミド化収率および異性化率計測技術確立

(3)「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えつつ、目的のアミノ酸連結を実現できるものと期待した。昨年度は、副反応を起こしやすいためにジペプチドと比較して合成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。今年度は副反応を起こしやすいアミノ酸や嵩高く反応性の低いアミノ酸などから構成される合成難度のさらに高い複数のトリペプチドの合成に取り組み、高収率で目的ペプチドを得ることに成功した。これにより開発した手法の汎用性を実証した。開発した手法はいずれも旧来の手法と比べて安価で廃棄物量の少ない反応剤を用いており、なおかつ短時間でのペプチド鎖の伸長を可能にするため、実用性の高い手法である。

昨年度は、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、また、ペプチド濃度を定量評価できることを確認した。今年度は、昨年度に開発した技術を駆使して異なる数のアミド結合を有するペプチドの近赤外分光分析を実施したところ、アミド結合数を高精度で検知可能であることを実証した。また、様々なアミノ酸残基から構成されるペプチド近赤外分光分析を実施した結果、アミド結合だけでなく、アミノ酸残基の側鎖構造に由来する吸収を同定することに成功した。これにより確立した手法がペプチドの構造解析、ひいては探索研究においても利用できる可能性を示した。さらに、マイクロフローアミド結合形成反応における、反応速度論的解析を実施して、反応速度式における重要パラメーターを同定し、これにより化合物の経時的増減を高精度で予測することに成功した。これらの結果は、いずれもペプチドのマイクロフロー合成におけるインラインリアルタイムモニタリング

の実現に向けて重要な成果である。一方で、確立した技術はペプチド以外の低分子のマイクロフロー合成においても利用しうるため、将来の多分野への展開が期待できる。

・論文等の主要成果:

Y. Otake, Y. Shibata, Y. Hayashi, S. Kawauchi, H. Nakamura, S. Fuse,
Angew. Chem. Int. Ed. [IF: 12.96] *59*, (31), 12925-12930 (2020) . [原著論文]

M. Ishigaki, A. Ito, R. Hara, S. Miyazaki, K. Murayama, K. Yoshikiyo, T. Yamamoto, Y. Ozaki,
Anal. Chem. [IF: 6.785] *93*, (5), 2758-2766 (2020) . [原著論文]