

学 位 論 文 要 旨

生体内反応模倣型の物質生産を指向した電気化学的ペプチド合成法の開発
Bioinspired Electrochemical Peptide Synthesis for Greener Production

応用生命科学専攻 生物機能化学大講座
永原紳吾

本研究では、従来のペプチド合成法で生じる大量の廃棄物の一因である、縮合剤由来の副生成物が廃棄物とならない新たなペプチド合成法の開発に取り組んだ。

近年、ペプチドは化学合成による大量生産が可能であるという低分子医薬品の利点と、標的特異性が高く副作用が小さいという抗体医薬品の利点を併せ持つ中分子医薬品の候補として注目を集めている。2018年の報告では、医薬品として用いられているペプチドは60種以上あり、150種以上のペプチドが臨床試験中となっている。医薬品市場における存在感も年々増しており、難病治療に有効なペプチド医薬品開発への期待が高まっている。

上記のようにペプチド創薬が発展を続ける一方、ペプチド合成法においては大量の廃棄物が生じるという長年の問題が解決されていない。具体的には、1 kgあたりの生理活性を有するペプチドを合成するためには3,000-15,000 kgの廃棄物が生じると概算されており、廃棄物量削減を実現するペプチド合成法の開発が求められている。本研究では、この原因の一つである、反応後に生じる縮合剤由来の廃棄物の蓄積の解決に取り組むこととした。

縮合剤は、ペプチド結合形成反応を効率的に進行させるが、各反応で量論量以上用いる必要があり、反応後には同当量の副生成物が生成する。副生成物は反応性が低いというえに、回収・再利用が困難であるために、アミノ酸を伸長するごとに廃棄物が蓄積していくのが現状である。

この課題に対し、生体内ペプチド合成系ではリン化合物と酸素原子の親和性を活かしたカルボン酸の活性化を行っていることと、反応過程で生じる副生成

物が他の物質合成系に組み込まれ、廃棄物となっていないことを参考にし、本研究ではリン化合物を利用したペプチド合成法を開発するとともに、反応後の副生成物を再利用できるプロセスの開発に取り組むこととした。

これを達成するうえで、本研究ではトリフェニルホスフィン(Ph_3P)に着目した。 Ph_3P は酸化を受けることで縮合剤として機能し、カルボン酸を活性化してアミド・ペプチド結合形成反応を進行させることが知られている。また、反応後に生じる副生成物は結晶性の高いトリフェニルホスフィンオキシド($\text{Ph}_3\text{P}\text{O}$)であり、従来の縮合剤由来の副生成物よりも回収が容易になることが期待される。さらに、 $\text{Ph}_3\text{P}\text{O}$ から Ph_3P への変換は様々な方法で達成されているため、本研究では Ph_3P を用いたペプチド合成法および $\text{Ph}_3\text{P}\text{O}$ の回収法を確立し、 Ph_3P を用いたペプチド合成では縮合剤由来の廃棄物量削減が可能であることを実証することを目的とした。 Ph_3P を酸化して活性化する段階については、有機電解反応での陽極酸化を利用することにした。これにより、化学酸化剤を使うことなく Ph_3P を活性化できるようになることに加え、活性化に必要な化学エネルギーを電気エネルギーに代替することが可能となる。さらに、カルボキシ基の保護基を千葉・岡田らが開発した長鎖アルキル鎖を有するベンジルアルコール（可溶性疎水性タグ）とすることで、精製操作の簡便化を図ることとした。可溶性疎水性タグで保護したアミノ酸・ペプチドはTHF, CH_2Cl_2 , *c*-Hexに溶解する一方で、MeCNやMeOH中では沈殿するため、濾過操作のみで目的のアミノ酸・ペプチドを精製することができる。さらに、この段階で $\text{Ph}_3\text{P}\text{O}$ との分離も完了するため、 $\text{Ph}_3\text{P}\text{O}$ の精製も簡便化できると考えた。

以上の設計を基に反応条件検討を行った結果、 Ph_3P を用いた電気化学的ペプチド結合形成反応は生体内のペプチドを構成するアミノ酸基本 20 種すべてに適用可能であることが明らかになった。さらに、オリゴペプチド合成にも応用可能であり、すでに乳がんや前立腺がんの治療薬として用いられているleuprorelinの合成に成功した。また、精製操作の最適化を行った結果、 $\text{Ph}_3\text{P}\text{O}$ を91%で精製することに成功し、本研究での目的である、 Ph_3P を用いたペプチド合成では縮合剤由来の廃棄物を削減できることを示すことができた。