

分子を「培養」して多種の活性分子を一斉に合成 ～タンパク質の標的分子を探索、新規創薬研究の応用へ～

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(ITbM)およびスイス連邦工科大学のジェフリー・ボーディ(Jeffrey Bode)教授らは、微生物が一度に多くの化合物を作り出し、その中から目的に応じた分子を使い分ける発酵という方法に学んだ「合成発酵」という概念を提案し、有用な有機分子を迅速に見いだす方法論を確立することに成功しました。

この「合成発酵」という方法を可能にしたのは、2006年にボーディ教授が発表した **KAHA(カハ)ライゲーション**という化学反応です。従来の有機合成反応では、有機分子同士をつなぐための「試薬」と呼ばれる第3の存在が必要で、反応後には有機分子と試薬を分ける「精製」という行程が必須でした。一方、KAHAライゲーション反応では、ケト酸 (KA) およびヒドロキシルアミン (HA) を混ぜるだけで、試薬を一切使用することなく、ペプチドやタンパク質の骨格を支えているアミド結合を作ることができます。

今回、ボーディ教授らは、23種類のケト酸とヒドロキシルアミン類を順番に混ぜ、約6000種類のペプチド類を合成し、その中にC型肝炎ウイルスの増殖を制御するタンパク質に対して活性を示す化合物を見出すことに成功しました。

「合成発酵」は、混ぜるだけで有用な有機分子群を作り出す非常に簡便な方法です。新しい医薬品の創出に貢献することはもちろん、将来的には家庭、高校や農家などで、有用な物質を迅速に合成可能な手法になることが期待されます。本研究成果は、英国ネイチャーの化学誌「ネイチャー・ケミストリー」のオンライン版で公開されました。



図1 合成発酵によるペプチド類の合成と分析。

今回の研究のポイント

- 1) KAHAライゲーション反応を用いて、少ない原料数から多種の化合物を迅速に合成・分析することが可能。
- 2) 試薬や有機溶媒は一切使わず、反応は水中で約数時間で進行する。
- 3) 発生する副生成物は、その後の分析に直接影響を与えない二酸化炭素とシクロヘキサノンのみのため、化合物を単離・精製する過程を省き、合成直後に直接分析を行うことができる。

【掲載雑誌、論文名、著者】

掲載雑誌: Nature Chemistry (ネイチャー・ケミストリー)

論文名: “Synthetic fermentation of bioactive non-ribosomal peptides without organisms, enzymes or reagents”

(生物、酵素、試薬を用いない、合成発酵による生理活性を有するペプチド類の合成)

著者: Yi-Lin Huang, Jeffrey W. Bode (イー・リー・ファン、ジェフリー・ボーディ)

論文掲載日: 2014年9月7日

DOI: 10.1038/nchem.2048