

二残基ずつペプチド鎖を伸長できる超高速マイクロフロー合成法を開発 ～医薬品候補化合物の創出、医薬品生産の効率化に期待～

【本研究のポイント】

- ・医薬品候補として重要なペプチドを短時間、低コストで、廃棄物量が少なく、容易な精製操作で合成する方法を開発。
- ・アミノ酸 *N*-カルボン酸無水物(NCA)^{注1)}を用いる実用的なペプチド鎖伸長法の開発に初めて成功。
- ・不安定な NCA の調製、反応においてマイクロフロー合成法^{注2)}を駆使して副反応を抑制。
- ・3種類の入手容易な市販アミノ酸を流路に注入することで、流路出口から3つのアミノ酸からなるペプチドを得ることに成功。

【研究概要】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院創薬科学研究科の杉澤 直斗博士後期課程学生、布施 新一郎 教授らの研究グループは、医薬品として重要なペプチドを短時間、低コストで、廃棄物量が少なく、容易な精製操作で合成する方法の開発に成功しました。タンパク質医薬品と低分子医薬品の双方の長所を併せもつと期待されていることから、ペプチド医薬品は脚光を浴びています。しかしながら、低分子医薬品と比べると生産コストが高く、精製操作が容易なペプチド固相合成法^{注3)}では特にこのコストが高く、しかも多量の廃棄物を排出します。一方、低コストで、より廃棄物量が少ない液相合成法では、精製操作が煩雑となることが問題となっていました。アミノ酸誘導体の NCA は、外部から反応剤を添加せずともペプチド鎖を伸長でき、しかも二酸化炭素しか排出しないことから、ペプチド鎖伸長への利用が長年試みられてきました。しかしながら、不安定な NCA は副反応を惹起しやすく実用的な合成法はありませんでした。

本研究では、微小な流路を反応場とするマイクロフロー合成法を駆使し、NCA の副反応を抑えつつ、短時間、低コストで、廃棄物量を削減しつつ目的物を得ることに成功しました。一度のフロー合成操作で2つのアミノ酸をペプチドに連結でき、精製操作も極めて簡便で、様々なペプチドの合成に利用可能であるため、医薬品候補化合物の創出、および医薬品生産の効率化が期待されます。

本研究成果は、2023年6月12日付、イギリス王立化学会の国際的学術雑誌「Chemical Science」に掲載されました。

【研究背景と内容】

ペプチドはこれまで創薬の分野で主役となってきた低分子医薬品と、近年多くの上市医薬品が生み出されているタンパク質医薬品の、双方の長所を併せもつと期待されており、脚光を浴びています。しかしながら、低分子医薬品と比べると生産コストが10倍以上高くなることが多いことが問題となっていました。ペプチド合成で広く利用されている固相合成法では、反応剤を過剰に用いる必要があり、固相担体自体も高価なため高コストとなり、しかも多量の廃棄物を排出します。一方、液相合成法は低コストで、より廃棄物量は少ないですが、精製操作が煩雑となることが問題となっていました。

アミノ酸誘導体の NCA は、外部から反応剤を添加せずともペプチド鎖を伸長でき、しかも反応時に二酸化炭素しか排出しないことから、ペプチド鎖伸長への利用が長年試みられてきました。しかしながら、不安定な NCA は副反応を惹起しやすく、実用的な合成法はこれまでありませんでした。

微小な流路を反応場とするマイクロフロー合成法を用いることで、フラスコを用いた合成法では最短でも数秒を要する溶液の混合が数ミリ秒未満で完了できます。このため、1秒未満の短い反応時間であっても精密に制御することが可能です。加えて、細いチューブを反応場とするため、溶液の比表面積がフラスコを用いた合成法と比べて桁違いに大きくなるため、反応温度も精密に制御できます。これらの利点を生かして、不安定な NCA の副反応を抑えつつ、超高速でペプチド鎖を伸長できる手法の開発に挑戦しました(図1)。その結果、様々なペプチドを従来法と比べて桁違いに短時間、低コストで液相で合成でき、しかも、簡便な方法で精製できることを証明しました。

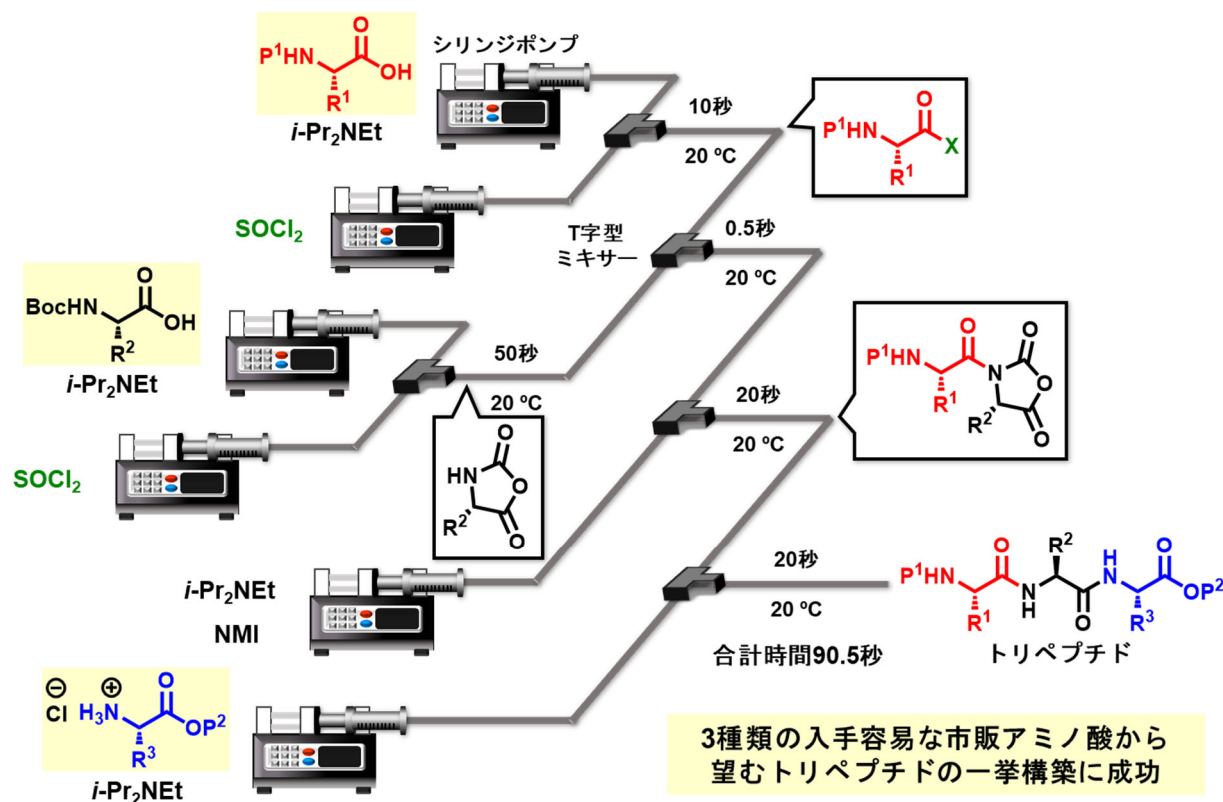


図1 一挙に2つのアミノ酸を連結することによるペプチド鎖のマイクロフロー高速伸長

【成果の意義】

開発した手法は従来法と比べて、入手容易で安価な原料や反応剤を用い、廃棄物もより少なく除きやすいため精製も簡便であり、さらには、一度のフロー合成操作でペプチドに対して2つのアミノ酸を一挙に連結できることから、従来法と比べて桁違いに高速でペプチド鎖を伸長できるため実用性の高い手法と言えます。また、フロー合成法では、ポンプを連続運転するのみで再現性よくスケールアップできるため、生産現場での使用を考える際にもメリットが大きいです。先述の通り、ペプチドは医薬品やその候補化合物として重要ですので、医薬品候補化合物の創出、および医薬品生産の効率化に資するものと期待できます。

本研究は、『日本医療研究開発機構 (AMED) 生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS) 多様なモダリティを実現する有機合成の高度化と生命科学・創薬研究の支援』(代表:名古屋大学 大学院創薬科学研究科 横島 聡 教授)、文部科学省科学研究費助成事業『学術変革研究 B: 低エントロピー反応空間が実現する高秩序触媒化学』領域等の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注1)アミノ酸 *N*-カルボン酸無水物(NCA):

アミノ酸が C=O を介して環状になった分子。NCA に塩基を作用させると環の開裂を伴って重合し、多数のアミノ酸がペプチド結合(アミノ酸同士の結合)により連結したポリペプチドを与える。

注2)マイクロフロー合成法:

微小な流路(通常内径 1 mm 以内)に溶液を流通させながら合成する手法。フラスコを用いる合成法と異なり、数ミリ秒で溶液を混合することが可能なため、短い反応時間を精密に制御できる。

注3)ペプチド固相合成法:

樹脂(固相)に対して、反応剤やアミノ酸の溶液を作用させて、樹脂上でアミノ酸を連結することでペプチド鎖を伸長する手法。溶媒等で樹脂を洗浄するだけで簡便に精製が行える一方で、過剰量の反応剤や原料を要することが多く、また樹脂自体が高価なため、高コストで廃棄物量が多いといった問題をもつ。

【論文情報】

雑誌名: *Chemical Science*

論文タイトル: Rapid and column-chromatography-free peptide chain elongation via a one-flow, three-component coupling approach

著者: Naoto Sugisawa, Akira Ando, and Shinichiro Fuse*

DOI:10.1039/d3sc01333b

URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/sc/d3sc01333b>