

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 糖ペプチドを含有する大・中分子の合成を指向した革新的合成触媒の開発

京都大学・大学院薬学研究科・教授

たけもと よしじ
竹本 佳司

研究課題番号： 16H06384 研究者番号：20227060

研究分野： 化学系薬学、有機合成化学

キーワード： 合成化学、触媒、糖、ペプチド、大・中分子

【研究の背景・目的】

近年、抗体や核酸などのバイオ医薬が急増しており、それらはもっぱら生物学的手法を利用して合成されている。その理由は、タンパク質、核酸、糖質から成る大・中分子化合物を効率的に化学合成する方法論が極めて少ないからである。

生物学的手法を用いて供給されているバイオ医薬品においても、現状では(1)単一化合物として純粋に合成できない、(2)薬価が高い、(3)構造修飾が容易でないなど幾つかの解決すべき課題がある。医薬品の製造という観点のみならず、今後の生命科学の発展を支えるためにも、所望の位置を化学修飾した抗体、ホルモン、受容体といった糖タンパク質を純粋、簡便かつ経済的に化学合成する優れた方法論を確立することは喫緊の課題である。しかし、既存の化学合成手法を用いると、高価な脱水試薬や反応基質を過剰に使用する必要があるため、目的生成物以上に大量の廃棄物が副生するという問題を抱えている。

本課題では、アミノ酸や単糖を穏和な条件下、廃棄物ゼロで合成しうる革新的な合成触媒と新規触媒反応を開発し、それらを組み合わせることで任意に構造修飾した大・中分子を精密合成できる合成化学的手法の確立を目指します。

【研究の方法】

糖ペプチドを持続可能な手法で合成するためには、脱水剤や活性化試薬を用いずアミノ酸や単糖をつなぐ触媒反応(ペプチド・グリコシド結合形成法)を開発する必要がある。我々は、この課題を解決するヒントに、生体内でこれらの結合形成に関与している非リボソームペプチド合成酵素とグリコシダーゼに着目し、新たな合成触媒を設計した(図1)。

触媒 **1a** は、アミノ酸のカルボン酸を活性化するボロン酸と続くチオエステル化に必要な求核部を組み込んだ設計を施しており、それぞれ適切な官能基を導入することで(1)アザマイケル反応を利用した *N*-(アルコキシ)- α -アミノ酸誘導体の不斉合成、(2)縮合剤を用いない触媒的ペプチド合成への適用を検討する。

一方、触媒 **1b** では、単糖ジオール部の選択的な活性化が期待できるボロン酸と、続く2番目の反応基質の攻撃を立体選択的に行うための官能基を適切に配置することで、(3)無保護の糖供与体/糖受容体間で行える位置および立体選択的なグリコシド化、(4)無保護グリコシル化を利用したオリゴ糖のダイバージ

ェント合成法の確立に取り組む予定である。

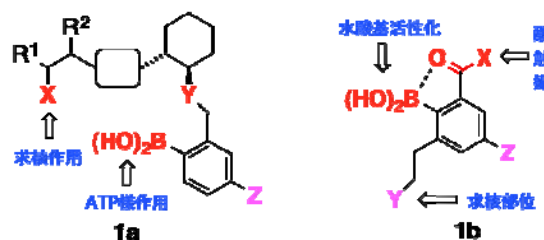


図1 生体酵素を擬似化した合成触媒 (1a, 1b)

【期待される成果と意義】

今後社会的需要が高まる糖ペプチド化合物の化学合成を、廃棄物排出やエネルギー消費を最小限に抑制して行えるクリーンな製造技術を確立できる。

小分子医薬品に比べて薬価が非常に高いバイオ医薬品を安価かつ大量に供給する道が拓ける。

所望の位置を任意に化学修飾した糖ペプチドを単一構造かつ純粋に化学合成することが可能になるため、生命科学研究の発展に貢献できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hayama, N.; Azuma, T.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. Chiral integrated catalysts composed of bifunctional thiourea and arylboronic acid: Asymmetric aza-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acids, *Chem. Pharm. Bull.*, **2016**, 64, 704-717.
- Azuma, T.; Murata, A.; Kobayashi, Y.; Inokuma, T.; Takemoto, Y., A dual arylboronic acid-aminothiourea catalytic system for the asymmetric intramolecular hetero-Michael reaction of α,β -unsaturated carboxylic acids, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 4256-4259.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度 123,300 千円

【ホームページ等】

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgchem/takemoto@pharm.kyoto-u.ac.jp>