



高分子量ペプチド合成に必要な

アミノ酸型アシルボロン反応剤の開発に初めて成功

～タンパク質が生体内で働くメカニズムの解明や、医薬品への応用に期待～

研究成果のポイント

- ・スイス連邦工科大学との共同研究で、高分子量ペプチド合成*1 に必須の化合物の合成に初めて成功。
- ・これにより、これまで不可能だった高分子量ペプチドやタンパク質の化学合成が将来的に可能に。

研究成果の概要

ペプチド化合物やタンパク質は、アミノ酸が数十から数百個連結した物質です。ペプチド化合物の化学合成は、医薬・生命研究の観点から非常に重要であり、古くから研究が行われていますが、既存の方法で用いられるペプチド合成剤では反応性が低く、アミノ酸 50 個程度のペプチドしか化学合成することができませんでした。

また、スイス連邦工科大学のジェフリー・W・ボーディ教授らは、2012 年にアシルボロン*2 という化合物が室温、水中、低濃度という条件下で非常に速くアミド結合*3 を形成することを明らかにしましたが、ペプチドやタンパク質の合成に必要なアミノ酸型アシルボロンの合成は難しく、この方法は新しい高分子量ペプチドの合成方法として極めて有望でありながら、ペプチド合成には活用できませんでした。

今回、伊藤教授らは、ボーディ教授と共同で、アルケニルホウ素化合物の選択的なオゾン酸化という方法によって、これまで合成されたことのなかったアミノ酸型アシルボロンの合成法の開発に成功しました。さらに、最もシンプルなアミノ酸であるグリシンに構造が似たアシルボロンだけでなく、不斉中心*4 を持つアラニンに似たアシルボロンの合成にも成功しました。また、それらを用いたアミド結合の形成が迅速に進行することと、一般的にペプチド合成で問題となる副反応（不斉中心のラセミ化*5）が起こらないことを確認しました。

本研究は、高分子量ペプチドの合成方法に革新的な手法を与えるもので、本手法により、これまで難しかった高分子量のペプチドやタンパク質の化学合成が可能になります。この方法を活用すると生体内に近い環境で反応が進行するため、生体内でのタンパク質の改変が可能となり、タンパク質が生体内で働くメカニズムの解明や、ペプチド医薬や抗体医薬などへの応用が期待されます。

なお、本成果は、化学系トップジャーナルの一つである *Angewandte Chemie International Edition* に掲載されました。

論文発表の概要

研究論文名： Synthesis of Acylborons by Ozonolysis of Alkenylboronates: Preparation of an Enantioenriched Amino-Acid Acylboronate (アルケニルボロネートのオゾン酸化によるアシルボロ

ンの合成：光学活性なアミノ酸型アシルボロネートの合成)

著者：¹田口純平，¹池田俊希，¹高橋里奈，³佐々木郁雄，²小笠原泰志，²大利 徹，¹加藤直也，²山本靖典，⁴Jeffrey W. Bode，²伊藤 肇（¹北海道大学大学院総合化学院，²北海道大学大学院工学研究院，³青山学院大学理工学部，⁴スイス連邦工科大学）

公表雑誌：Angewandte Chemie International Edition

公表日：米国東部時間 2017 年 9 月 29 日（金）（オンライン公開）

研究成果の概要

（背景）

ペプチド化合物やタンパク質は、アミノ酸が数十から数百個連結した物質です。ペプチド化合物の化学合成は、医薬・生命研究の観点から非常に重要であり、古くから研究が行われていますが、既存の方法で用いられるペプチド合成剤では反応性が低く、アミノ酸 50 個程度のペプチドしか化学合成することができませんでした。

また、スイス連邦工科大学のジェフリー・W・ボーディ教授らは、2012 年にアシルボロンという化合物が室温、水中、低濃度という条件下で非常に速くアミド結合を形成することを明らかにしましたが、ペプチドやタンパク質の合成に必要なアミノ酸型アシルボロンの合成は難しく、この方法は新しい高分子量ペプチドの合成方法として極めて有望でありながら、ペプチド合成には活用できませんでした。

（研究手法）

今回、伊藤教授らは、ボーディ教授と共同で、アルケニルホウ素化合物の選択的なオゾン酸化という方法によって、これまで合成されたことのなかったアミノ酸型アシルボロンの合成法の開発に成功しました。アシルボロン化合物の前段階となるアルケニルボロン化合物は、銅（I）触媒ホウ素化で効率よく合成でき、かつ幅広い構造のものが合成できました。このアルケニルボロン化合物を、オゾン酸化と呼ばれる方法でアシルボロンに変換することを試みました。

（研究成果）

オゾン酸化でアシルボロンを合成した研究例はなく、かつオゾン酸化は化合物が分解しやすい反応であるため、アシルボロンが合成できるかどうかは研究を始める時点では不明確でしたが、適切な反応条件を見つけ出すことに成功し、アミノ酸型アシルボロンを含む様々なアシルボロンの新しい合成方法となることを発見しました。また、この反応は過去の方法に比べて合成可能なアシルボロンの種類が多く、優れた方法といえます。

この方法を利用することで、これまで合成されたことのなかったアミノ酸型アシルボロンの合成法の開発に成功しました。また、最もシンプルなアミノ酸であるグリシンに構造が似たアシルボロンだけでなく、不斉中心を持つアラニンに似たアシルボロンの合成にも成功し、それらを用いたアミド結合の形成が迅速に進行することを確認しました。さらに、一般的にペプチド合成で問題となる副反応（不斉中心のラセミ化）が起こらないことも確認しました。

（今後への期待）

本研究は、高分子量ペプチドの合成方法に革新的な手法を与えるもので、本手法により、これまで難しかった高分子量のペプチドやタンパク質の化学合成が可能になります。また、この方法では生体内に近い環境で反応が進行するため、生体内でのタンパク質の改変が可能となり、タンパク質が生体内で働くメカニズムの解明や、ペプチド医薬や抗体医薬などへの応用が期待されます。

お問い合わせ先

北海道大学大学院工学研究院応用化学部門 教授 伊藤 肇 (いとう はじめ)

TEL : 011-706-6561 FAX : 011-706-6561 E-mail : hajito@eng.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://labs.eng.hokudai.ac.jp/labo/organoelement/>

【参考図】

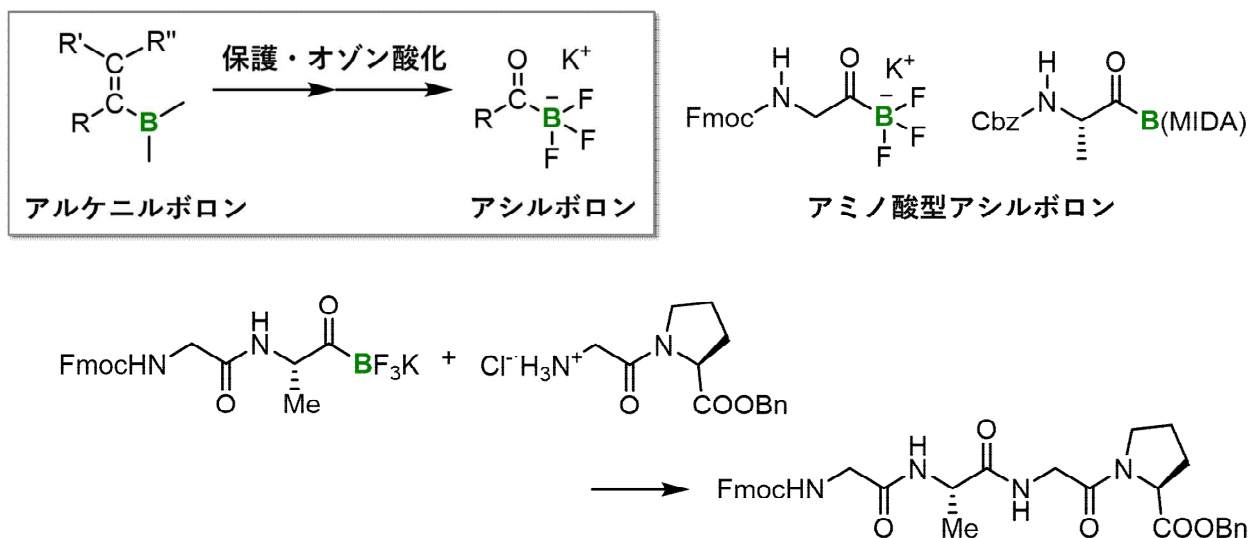


図 1. 本研究で達成できた、アミノ酸型アシルボロンの合成方法と、アミノ酸型アシルボロンを用いたアミド結合の形成を表す化学反応式

【用語解説】

- *1 ペプチド合成 … アミノ酸がアミド結合で連結したものをペプチドという。高分子量のペプチド化合物はタンパク質と呼ばれ、生命活動に必須な物質である。タンパク質を手に入れる主な方法には、生物のタンパク合成メカニズムを利用する方法と、化学合成がある。
- *2 アシルボロン … カルボニル基（炭素-酸素二重結合をもつ構造）にホウ素原子が直接結合した構造をもつ化合物。
- *3 アミド結合 … カルボニル基に窒素原子が結合した構造。ペプチドやタンパク質を構成する主要な化学構造の一つ。
- *4 不斉中心 … 炭素上の4つの置換基がすべて異なる構造。右手型と左手型と呼ばれる2つのタイプがあり、両者の化学的性質はよく似ているが、種々の生体反応を制御する生理活性などの性質が異なる。
- *5 ラセミ化 … 不斉中心をもつ化合物の右手型と左手型の構造が入れ替わる現象。例えば、右手型の化合物に医薬品としての効果がある場合、ラセミ化により左手型の構造に変化してしまうと、医薬品としての効果が低下してしまう。