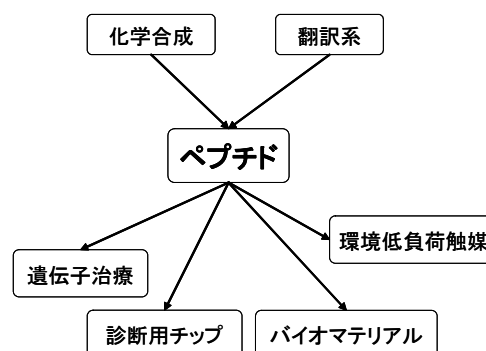


ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	6. 天然物
中項目	6-1. 抗生物質
小項目	6-1-3. ペプチド

概要（200字以内）

ペプチドの調製法に関し、化学合成では native chemical ligation 法の発展が、翻訳系では無細胞タンパク質合成系の開発が最近のトピックである。大量供給につながる革新的技術開発が望まれる。用途として、生体対象ではペプチド核酸、細胞内導入用ベクター、ペプチドチップが、材料ではペプチドナノファイバー、無機結晶認識ペプチドが、有機合成ではペプチド有機触媒が注目を集めており、近い将来の実用化が望まれる。



現状と最前線

ペプチド化学の伝統的な課題には、創薬に向けた生理活性ペプチドの単離・構造決定・活性メカニズムの解明そしてペプチドミメティック化合物の合成と評価など、ライブラリからの合目的ペプチドの探索、標的ペプチドの効率的合成法の開発、そしてペプチド三次元構造の de novo 設計などがあり、これらは現在も脈々と続いている。

ペプチドの入手は主として固相化学合成ないしは細胞を用いた発現系の利用による。前者は非天然アミノ酸の導入が容易、樹脂上での側鎖の修飾反応も可能といったメリットがある反面、有機溶媒と多量の反応剤を使うというデメリットがあり、また鎖長が長くなると収率が著しく低下する。後者は全長のタンパク質も調製可能で固相合成のようなデメリットはないものの、発現効率の不確定性・封入体の形成・生成したペプチドの分解などの問題がある。いずれの方法によっても工業規模の大量供給は難しいのが現状である。最近のトピックとしては、2つの無保護ペプチドフラグメントを溶液中で中性条件でカップリングさせて目的ペプチドを得ることで“長鎖に弱い”という固相合成の泣き所をカバーする native chemical ligation 法の発展形が次々と発表されてきていることが挙げられる¹⁾。発現系では無細胞タンパク質合成系の開発が大きい²⁾。この系は取り扱いが容易で、非天然アミノ酸の導入効率は細胞を用いる系よりもはるかに高く、大腸菌では不可能な翻訳後修飾もある程度は可能などのメリットがあり、今後の発展が期待される。

応用の観点でペプチドを見ると、これまでは医薬、甘味料、補助食品など生理作用物質としての用途のみであったが、近年他用途への拡張が盛んに研究されている。

生命・生体機能材料の観点では遺伝子治療における細胞内導入用のベクターとしてのアルギニンペプチド³⁾、基板上にペプチドアレイを配置したプロテインチップ、環状ペプチド自己集合体を利用した抗生物質開発などが大きなトピックである。β-アミロイドタンパク質の繊維形成の研究に端を発した自己集合性ペプチドの創生なども盛んに行われ、細胞培養の“足場”としての応用がすでに行われている。

一方、バイオミネラルイゼーション関連研究の発展として、無機結晶認識ペプチドの探索がフェージ提示ペプチドライブラリを利用して行われるようになり⁴⁾、結合標的物質は炭素機能材料や人工高分子にも拡張されている。ペプチドは天然アミノ酸のオリゴマーなので、基本的に生体適合性は高い。標的物質に結合するペプチドは生体と材料間のインターフェースとなりうるため、バイオメディカルマテリアルの分野で大きく脚光を浴びている。

ペプチドを他の分子と結合させたペプチドコンジュゲートの開発も盛んに行われている。主なものに、遺伝治療を志向したペプチド核酸、ナノファイバー形成性のペプチド脂質、そして材料志向のペプチド-人工高分子があるが実用化には至っていない。

有機合成化学との接点では、ペプチド有機触媒の開発が大きなトピックである。近年、プロリンが直接分子間アルドール反応の不斉触媒として機能することが見出されて、生体分子由来の触媒としてグリーンケミストリーの流れとも合致することから環境調和型有機触媒として脚光を浴びている。

1) Kimmerlin, Seebach, *J. Pept. Res.* (2005) **65**, 229.

2) Shimizu, Kuruma, Ying, Umekage, Ueda, *FEBS J.* (2006) **273**, 4133.

3) Futaki, *Biopolym.* (2006) **84**, 241.

4) Kriplani, Kay, *Curr. Opin. Biotechnol.* (2005) **16**, 470.

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 1) 現在研究段階にある種々の応用の本格化・実用化
 - 2) 複数の短鎖のペプチドをフラグメントを溶液中で順次カップリングさせるペプチド合成技術の確立。
 - 3) ペプチド化学者と他分野の研究者の人的交流の場の設定
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 1) 工業規模でペプチドの供給が可能となるような革新的な合成／翻訳の方法論の開発
 - 2) ペプチド材料開発のさらなる展開

キーワード

無細胞翻訳系・遺伝子治療・診断用チップ・ナノバイオテクノロジー・有機触媒

(執筆者： 工藤一秋)