

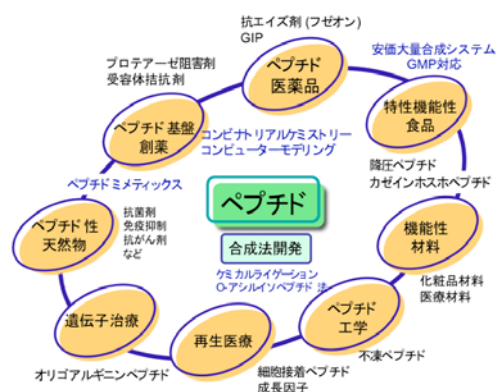
ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	6. 天然物
中項目	6-1. 抗生物質
小項目	6-1-4. ペプチド

概要（200字以内）

20世紀中頃から数多くのペプチドが生体情報伝達物質の主役として同定され、さらにペプチド化学の急速な発展により、医療を中心とする生命化学の発展に多大な貢献をしてきた。最近ではペプチド工学の発展に伴い、広範な分野で「機能材料」としても位置づけられ、さらに GMP に沿ったペプチドの安価大量供給体制整備が進み、ペプチドをそのまま医薬品として利用する例が増えている。産業の様々な分野で益々重要になっている。

多様な分野で利用されるペプチド



現状と最前線

【現状】これまで多数のペプチドがホルモンなどの生体内情報伝達物質として同定され、医学の発展に貢献してきた。この背景の下、ペプチド化学が発展し、20世紀において最も化学合成技術が発達した分野となった。現在では、固相自動合成機や遺伝子組換えによる生産が一般的である。一方、天然生物活性ペプチド、抗原エпитープとしてのペプチド、蛋白質の機能ドメインとしてのペプチドが盛んに同定され、ここらを Drug-like な化学構造へ誘導するペプチドミメティックス、多種類のペプチドを同時合成するコンビトリアルケミストリー、さらに標的蛋白質との相互作用を解析する分子モデリングが発展し、ペプチド基盤の創薬が加速している。一方、天然からは、異常アミノ酸を含む複雑な生物活性ペプチド類が同定されている。環状グリコペプチド系のバンコマイシンは強力な抗生剤として臨床適用されている。他にも、抗菌・免疫抑制・抗がん活性などを有するペプチドが多数単離され医療に貢献している。

【ペプチド合成化学】固相自動合成が一般的となったが、β-シート構造を形成しやすいペプチドは「難配列ペプチド」といわれ、容易に合成できない。最近、β-シート構造を形成しないように、セリン・スレオニン部で O-アシル型としたイソペプチドを固相合成し、脱保護・精製後に O-N アシル転位反応でペプチドへ変換するイソペプチド法が開発されている。一方、チオエステルを C 末端に有するアシル成分ペプチドとシステイン残基を N 末端に有するアミン成分ペプチドを S-N アシル転位反応を経て縮合するネイティブペプチドライゲーション法が開発され、蛋白質の化学合成も可能となった。非天然型、蛍光標識あるいは糖鎖を有するア

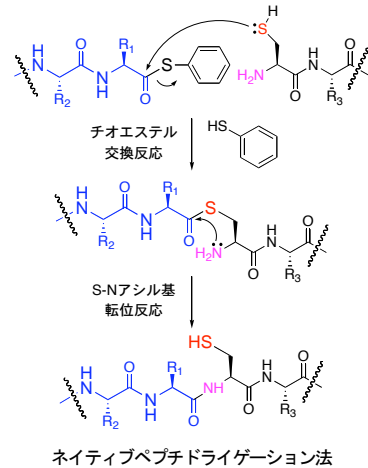
ミノ酸を任意の位置に導入した蛋白質の化学合成が可能となり、受容体などの細胞膜貫通型蛋白質や糖蛋白質の化学合成へ発展している。

【ペプチド医薬品】ペプチドは生分解性・抗原性・低吸収性・高価などの欠点のため、一部のホルモン製剤以外は、そのまま医薬品としての利用が難しい分子であったが、GMP に沿った安価大量供給体制の整備が米国・中国を基軸に加速度的に進み、ペプチドをそのまま医薬品として開発する例が増えている。抗 HIV 剤のフゼオンは36残基のウイルス融合阻害ペプチドで臨床適用されている。今後もペプチド医薬品が次々に登場すると思われる。

【ペプチド基盤の創薬】代表例として、プロテアーゼ阻害剤開発が挙げられる。基質切断部位の構造を基盤にペプチドミメティックス・非ペプチドへの誘導から医薬品を輩出している。例えば、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤では、降圧剤のACE阻害剤、エイズ治療薬のHIVプロテアーゼ阻害剤が挙げられる。アルツハイマー病治療薬、抗マラリア剤としても開発が期待される。受容体に作用するペプチドホルモンから誘導された医薬品も挙げられる。前立腺がん治療薬のリュープレリンは合成LHRH誘導体を生分解性乳酸ポリマーに内包した製剤である。

【ペプチド機能材料】機能材料として利用する研究も盛んに行なわれている。医療工学では、再生医療での細胞接着ペプチドや遺伝子治療でのキャリアーペプチドが挙げられる。食品分野では、特定機能性食品としてペプチドが利用されている。降圧作用を有するカゼイン由来ペプチドやカルシウムの経腸吸収促進するリン酸ペプチドなどが挙げられる。

【まとめ】ホルモンなど生体情報伝達物質の主役として研究されてきたペプチドは、今や生命科学さらに工学の広い分野に利用される分子群として位置づけられ、今後も有益な分子群として産業の様々な分野で益々応用されていくと考えられる。



Ac-YTSLIHSLEIESQNQQEKNE
 QELLELDKWASLWNWF-NH₂
 HIV HIV Fusion inhibitor,
 Enfuvirtide (Fuzeon)

将来予測と方向性
<ul style="list-style-type: none"> ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題 <ul style="list-style-type: none"> ・ 蛋白質化学合成の発展と合成ペプチドの安価供給体制のさらなる充実 ・ ペプチドを基盤とするケミカルバイオロジーの発展（ペプチド基盤の生命機能解明研究） ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題 <ul style="list-style-type: none"> ・ ペプチド医薬・ペプチド基盤創薬の発展（DDS・ナノテクノロジー開発を含む） ・ ペプチド機能材料の実用化（再生医療・ナノマシン・宇宙・エレクトロニクス分野を含む）
キーワード
生命科学、創薬、ペプチド機能材料、ペプチド医薬品、特定機能性食品

(執筆者：木曾良明、林良雄)