NEWS RELEASE 2023. 12. 18

自主創造
日本大学

市販で入手容易なボロン酸が
ペプチド化学合成の触媒になることを発見！

～ 次世代型中分子ペプチド医薬品の
新しい合成法に繋がる可能性 ～

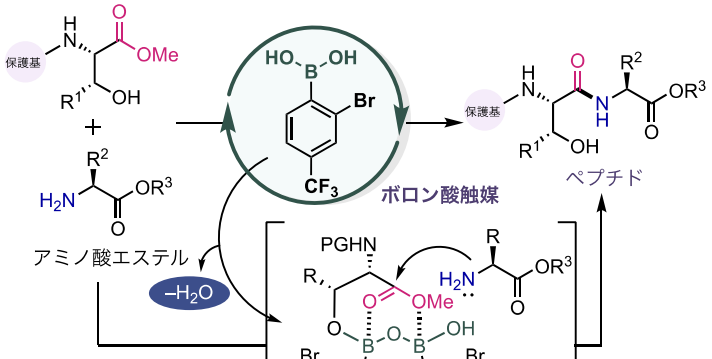
日本大学文理学部化学科の 嶋田 修之 准教授の研究グループは，独自の触媒[*1] 技術により，α-アミノ酸由来の不活性エステル[*2,3] から，ペプチド[*4] を効率的に化学合成する手法の開発に成功しました。

ペプチドは次世代型医薬品として有望であることから，その効率的な合成手法の開発が強く求められています。しかしながら，従来の一般的な合成手法は，大量の廃棄物を副生する化学量論量の試薬[*5] を用いる方法が用いられていることから，近年，触媒を用いる，より効率的かつ環境調和性の高い合成手法への転換に期待が高まっています。

不活性エステルとアミン[*6] との反応によってアミド[*7] を化学合成する手法は合成化学上有用であることから，これまでに本反応へ適用可能な触媒が数多く開発されてきました。しかしながら，α-アミノ酸由来の不活性エステルからペプチドを化学合成する反応に応用することができる触媒は極めて限定的でした。嶋田准教授の研究グループは，市販で取り扱い容易なボロン酸[*8] がα-アミノ酸由来の不活性エステルからペプチドを合成するための触媒として利用できることを発見しました。本研究は，次世代型医薬品の創出やペプチド医薬品の工業的製造技術に繋がることが期待されます。

本研究成果は，令和 5 年（2023 年）12 月 13 日（水）に英国王立化学会の速報誌『Chemical Communications』（DOI: 10.1039/d3cc04856j）
に掲載されました。なお，本研究は日本学術振興会科学研究費事業，日本大学および各種財団の支援のもと行われました。

【 研究の要約図 】

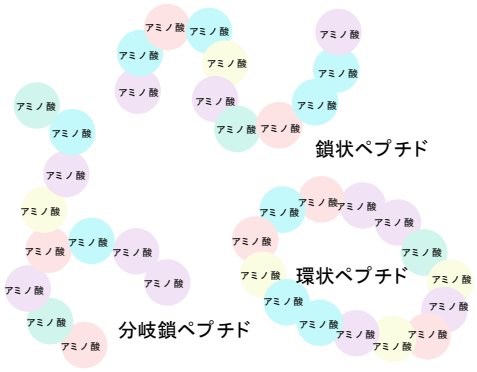


・アミノ酸エステルからのペプチド結合形成反応に，有機ホウ素化合物を触媒として適用した初の例。
・アミン基質として，幅広いアミノ酸エステルが適応可能。
・オリゴペプチド合成への応用に成功。

【 研究の背景と目的 】

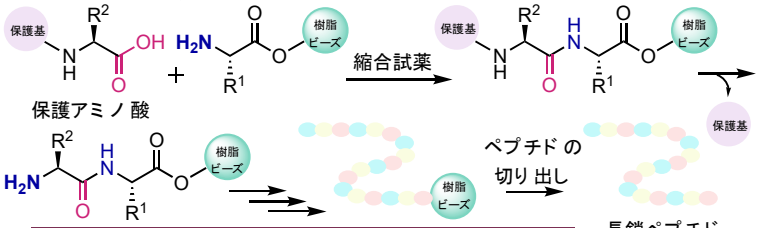
中分子量のペプチド医薬品は，低分子医薬品と抗体医薬品の利点を併せ持つことから，次世代型医薬品として近年注目されています。そのため，ペプチドの効率的かつ環境調和性の高い化学合成手法の開発が強く望まれているのが現状です。従来，ペプチドの化学合成に利用されてきた代表的な方法論として，ペプチドの C 末端[*9]から N 末端[*10]側にアミノ酸残基を伸長するペプチド固相合成法が知られています。しかしながら，本手法ではペプチド鎖を伸長するために，高価な保護アミノ酸と縮合試薬が大量に必要になるため，効率性やコスト面，環境調和性の観点から課題が残されていました。これに対して，理想的な方法論は，保護基の着脱を最小限に抑え，触媒を用いてペプチドを化学合成する技術です。

～ 背景1 ～
ペプチド 医薬品の重要性



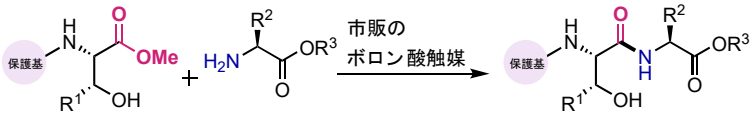
アミノ酸が数個から十数個結合したペプチド 医薬品は，以下の低分子医薬品と 抗体医薬品の利点を 併せ持つため，近年開発が活発化している。
- ターゲット に対する高い特異性
- 経口投与の容易性
- 化学合成により 製造可能

～ 背景2 ～
従来のペプチド 鎖伸長法



- C末端から N末端側への伸長。
- 大量の保護アミノ酸と 縮合試薬が必要。
- 効率性やコスト 面，環境調和性の観点から 数多く の課題。

今回の研究



- 市販で入手容易なボロン酸を触媒としたペプチド 結合形成反応
- C末端側のβヒド ロキシ-α-アミノ 酸エステルに対し 化学選択的に進行
- エピマー化を 最小限に抑制可能

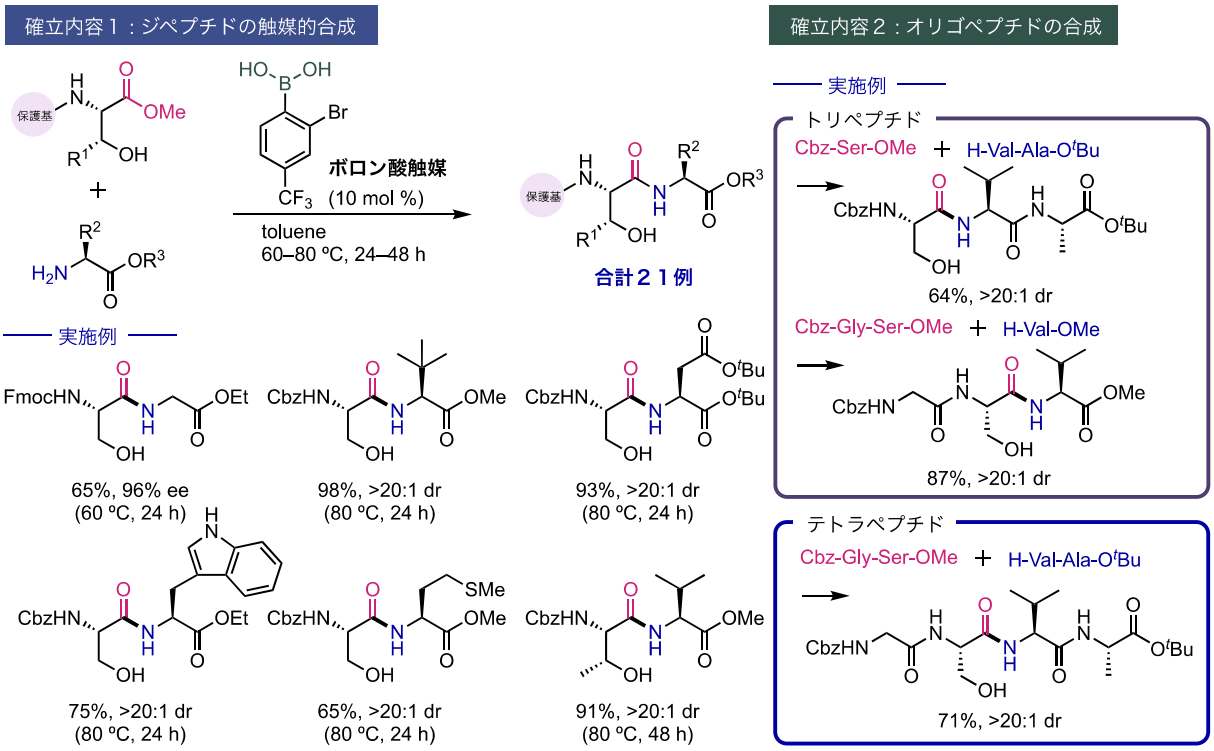
今回の研究では，メチルエステル[*11]のようなα-アミノ酸由来の不活性エステルを C 末端として, N 末端側にアミノ酸残基を伸長する新たなペプチドを化学合成するための手法の開発を目指し, 触媒の探索研究を行いました。その結果, 市販で入手可能な芳香族ボロン酸が, ペプチド化学合成の触媒として有効であることを発見しました。

【 確立内容１：ジペプチド[*12]の触媒的合成 】

β-ヒドロキシ-α-アミノ酸[*13]由来のメチルエステルと遊離アミノ基を有する各種α-アミノ酸エステルとのペプチド結合形成反応に, ボロン酸触媒が有効であることが明らかになりました。検討の結果，10 mol %のボロン酸触媒存在下（アミノ酸エステルに対して，10/1 当量），ペプチド結合形成反応が円滑に進行することを見出しました。β-ヒドロキシ-α-アミノ酸エステルとしては，セリン[*14]もしくはトレオニン[*15]が適用可能であり，対応するジペプチドが高収率で得られることが分かりました。また，今回開発したボロン酸触媒反応は，単純なα-アミノ酸と比較した場合に，β-ヒドロキシ-α-アミノ酸[*13]由来のメチルエステルに対して高い化学選択性を示すことも明らかになりました。

【 確立内容２：オリゴペプチド[*16]の合成 】

今回開発したボロン酸を触媒とする反応は，二つのアミノ酸が結合したジペプチドを基質に用いることにより，アミノ酸が３つもしくは４つ結合した，トリペプチド[*17]やテトラペプチド[*18]などのオリゴペプチドの化学合成にも応用可能であることが明らかになりました。本結果は，ペプチド結合形成反応の有用性を示すものです。

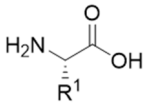


【 研究成果の意義と今後の展望 】

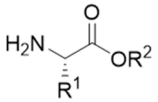
今回，独自に開発した触媒的ペプチド結合形成反応により，β-ヒドロキシ-α-アミノ酸エステルを C 末端，各種アミノ酸エステルを N 末端とするさまざまなペプチドを効率的に化学合成することに成功しました。本研究成果は，ペプチド構造を有する新たな医薬品の創出やペプチド医薬品の新たな工業的製造法に繋がるものとして期待されます。また，β-ヒドロキシ-α-アミノ酸エステルに対し高い化学選択性を有する本触媒反応は，将来的に，C 末端アミノ酸残基選択的なペプチドライゲーション[*19]に応用できる可能性を秘めています。

【 用語説明 】

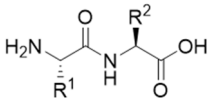
[*1] 触媒：反応における活性化エネルギーを低下させ，反応を促進する物質。触媒そのものは，反応の前後で変化せず生成物の化学構造中には含まれない。

[*2] α-アミノ酸：  の構造式で表される化合物。

カルボキシル基（COOH 基）の一つ隣の炭素にアミノ基（NH_2 基）が置換した構造。

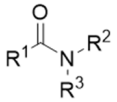
[*3] α-アミノ酸エステル：  の構造式で表される化合物。

アミノ酸（H_2N-CH(R^1)-COOH）とアルコール（R^2-OH）の脱水によって得られる。

[*4] ペプチド：  α-アミノ酸のカルボキシル基（COOH 基）とアミノ基（NH_2 基）が脱水結合した構造。

[*5] 化学量論量の試薬：反応物（基質）の量と比較して，原理的に同量以上必要な試薬。

[*6] アミン：  の構造式で表される化合物。

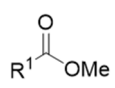
[*7] アミド：  の構造式で表される化合物。

多くの医薬品や農薬の化学構造に含まれる重要な部分構造。

[*8] ボロン酸：R–B($OH)_2$ の一般式で表される化合物。

[*9] C 末端：ペプチド鎖の構成単位であるα-アミノ酸のカルボキシル基（COOH 基）側。

[*10] N 末端：ペプチド鎖の構成単位であるα-アミノ酸のアミノ基（NH_2 基）側。

[*11] メチルエステル：  の構造式で表される化合物。

カルボン酸（R^1-COOH）とメタノール（MeOH）脱水によって得られる。

[*12] ジペプチド：２つのα-アミノ酸から構成されるペプチド。

[*13] β-ヒドロキシ-α-アミノ酸：カルボキシル基（COOH 基）の二つ隣の炭素にヒドロキシ基

（OH 基）が置換したアミノ酸。

[*14] セリン：β-ヒドロキシ-α-アミノ酸における，ヒドロキシ基（OH 基）が置換した炭素上に２つの水素（H）をもつもの。

[*15] トレオニン：β-ヒドロキシ-α-アミノ酸における，ヒドロキシ基（OH 基）が置換した炭素上に１つの水素（H）と１つのメチル基（CH_3 基）をもつもの。

[*16] オリゴペプチド：２～２０個程度のアミノ酸から構成されるペプチド。

[*17] トリペプチド：３つのアミノ酸から構成されるペプチド。

[*18] テトラペプチド：４つのアミノ酸から構成されるペプチド。

[*19] ペプチドライゲーション：長鎖ペプチド同士を連結する手法。

【 掲載誌情報 】
学術雑誌名：ケミカル コニュニケーションズ『Chemical Communications』

発行元：英国王立化学会 『The Royal Society of Chemistry』

論文タイトル：「Hydroxy-Directed Peptide Bond Formation from α-Amino Acid-Derived Inert Esters Enabled by Boronic Acid Catalysis」『ボロン酸触媒反応によるα-アミノ酸由来の不活性エステルからのヒドロキシ支配型ペプチド結合形成反応』
DOI: 10.1039/d3cc04856j

著者：高橋 那央也（日本大学大学院科目等履修生/北里大学大学院所属外研生）・
髙橋 愛梨（日本大学大学院修士課程 1 年）・嶋田 修之（日本大学准教授・責任著者）

公開日：令和 5 年（2023 年）12 月 13 日（水）

【 謝辞 】
本研究は，JSPS 科研費 基盤研究 C・独立基盤形成支援（課題番号 22K06506），公益財団法人 武田振興財団，公益財団法人 UBE 学術振興財団，公益財団法人 高橋産業経済研究財団，公益財団法人 福岡直彦記念財団，日本大学 若手研究者助成 のご支援のもと行われました。

【 問い合わせ先 】
＜研究に関すること＞
嶋田 修之（しまだ なおゆき）
日本大学文理学部化学科 准教授
所在地:日本大学文理学部化学科分子変換化学嶋田研究室
〒156-8550 東京都世田谷区桜上水 3-25-40
TEL: 03-5317-9740
E-mail: shimada.naoyuki@nihon-u.ac.jp
嶋田研究室 HP: https://www.shimadalab.org

＜報道に関すること＞
日本大学文理学部庶務課
〒156-8550 東京都世田谷区桜上水 3-25-40
TEL: 03-5317-9677
E-mail: chs.shomu@nihon-u.ac.jp

発信元：日本大学企画広報部広報課　〒102-8275　東京都千代田区九段南四丁目 8 番 24 号
TEL　03-5275-8132　FAX　03-5275-8321
https://www.nihon-u.ac.jp