

スクアリン酸含有アミノ酸を組み込んだ新規ペプチドの機能

SATテクノロジー・ショーケース2014

■ はじめに

ペプチドは生命の維持・機能を担う重要な生体分子であり、ペプチドを基にした医薬品科学研究は有用な研究ツールとして利用されている。しかしながら、その加水分解性や凝集性が創薬研究の障壁となるため、アミノ酸構造を模倣したアミノ酸アナログの合成とそのペプチドへの組み込みが数多く報告されている。様々なアミノ酸アナログの開発が報告されている中、アミノ酸のカルボキシル基をホスホン酸やスルホン酸などの他の酸性官能基に置換したアミノ酸アナログの合成とそのペプチド化による構造-活性相関研究が活発になされている。しかしながら、従来のアミノ酸アナログのペプチド化は、相当するアミド結合の不安定性が要因となり複雑な操作の要求、もしくはアミド結合そのものを形成できないなどの困難を伴う。これらの背景から、ペプチド内部に自在に導入できるアミノ酸アナログを開発できれば、ペプチド科学研究の大きな発展に貢献できる。

■ 活動内容

1. 新規アミノ酸アナログの開発

スクアリン酸 (2) は、近年カルボン酸等価体として注目を集め、強酸性・芳香族性・金属錯体形成・求電子的性質など多彩な機能を有するため、医薬品科学や機能性素材開発にいたる幅広い分野で活用されている。我々は強塩基存在下アミノ酸から生じるジアニオンエノラートを用いることで、アミノ酸のカルボキシル基をスクアリン酸に置換した新規なアミノ酸アナログ (α -アミノスクアリン酸、 α -Asq) (1) の開発に成功した (*Synthesis* 2005, 16, 2723-2729.)、(*Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 311-314.)。

2. α -Asq のペプチド導入法の確立

α -Asq をペプチド内部に自在に導入できれば、ペプチドの立体構造制御や加水分解酵素に対する抵抗性の獲得といった機能を付与できる。 α -Asq のペプチド化は、液相及び固相上の両方において確立した。液相中では α -Asq 合成の中間体となるヒドロキシシクロブテノン体からN端伸長に続いてC端伸長を行うことで達成した。また、固相合成においては種々の調査の結果、 α -Asq を含むジペプチドユニットを合成ブロックとして用いることで、効率的に α -Asq 含有ペプチド合成を行えることがわかった。

3. α -Asq を組み込んだ生理活性ペプチドの合成

・ α -Asq 含有エンケファリンの合成と生物活性

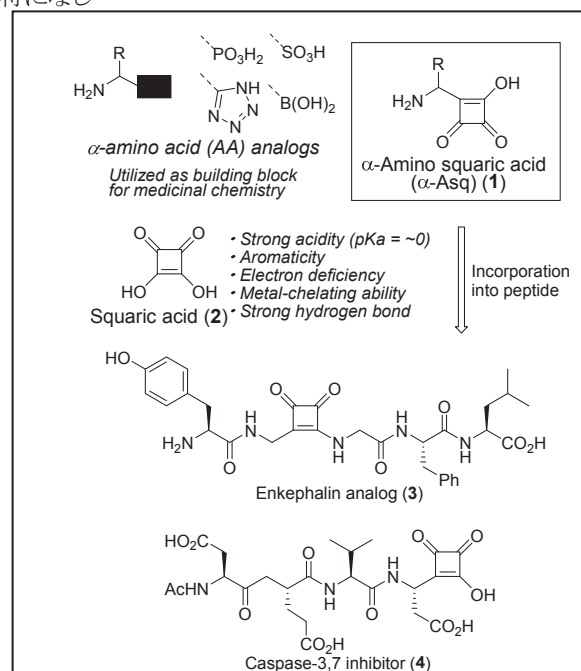
エンケファリンは内因性のオピオイドペプチドとして鎮痛作用や睡眠などの生体機能に密接に関わっており、鎮痛活性の構造-活性相関研究が数多くなされている。我々は、エンケファリンを構成するアミノ酸の一つを α -Asq に置換したアナログ (3) を三種類合成し、それらの生物活性評価を行った (*Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7614-7617.)。

・カスパーゼ阻害剤としての利用

カスパーゼは一群のシステインプロテアーゼであり、アポトーシス等の生命現象に密接に関わっているため、創薬ターゲットとして注目されている。我々は、カスパーゼの認識配列を有した上で、酵素活性中心のシステインのチオール部位を電子不足な α -Asq で補足する分子設計を立て、新規なペプチド性阻害剤 (4) の開発に向けた研究に取り組んでいる。

■ 関連情報等(特許関係、施設)

特になし



代表発表者 前田 健太郎(まえだ けんたろう)
所 属 大阪市立大学大学院理学研究科
物質分子系専攻 分子変換学研究室
問合せ先 〒558-8585 大阪市住吉区杉本 3-3-138
TEL: 06-6605-2570

■キーワード: (1) ペプチド
(2) アミノ酸アナログ
(3) 固相ペプチド合成