

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 創 第 18 号	氏 名	栗飯原 圭佑
学位論文題目	Synthetic studies of cyclic/stapled peptides for potential cancer therapeutic agents (創薬展開を指向した環状・架橋ペプチドの合成研究)		
<p>【背景】近年、小分子化合物ライブラリーからの新薬候補化合物の探索は困難を極めており、ペプチドや核酸といった中分子と呼ばれる化合物が新たな創薬シーズ群として注目を浴びている。その一翼を担うペプチドはシンプルなアミノ酸からなるものの、その構造多様性から広範囲にわたるタンパク質-タンパク質相互作用を認識し、制御することが可能である。しかし、一般的にペプチドは膜透過性や代謝安定性が低いことから医薬品として用いるのは困難である。そこで、これらの問題点を克服すべくペプチド鎖の環化、α-ヘリックス構造を有するペプチドへの架橋構造の導入といったアプローチが用いられる。本手法により構造が固定されるためプロテアーゼによる認識能が低下し、生体内での安定性が向上することが報告されている。さらにこれに加えて標的への親和性や膜透過性が向上する例も多く報告されている。そこで本研究では創薬研究への応用を指向した環状・架橋ペプチドの合成技術の更なる拡充と、これら手法を用いた天然物の合成や生理活性ペプチドの改良に取り組んだ。</p> <p>【結果】当研究室でペプチドチオエステル前駆体として開発した <i>N</i>-sulfanylethylanilide (SEALide) をペプチド鎖の C 末端に導入し、これを有機溶媒と水との混合溶媒中でチオエステルへと変換することでペプチド鎖 N 末端との連続的な分子内環化反応が進行することを見出した。本手法を利用し、機能未知の環状ペプチド <i>trichamide</i> を合成した。続いて固-液融合型ペプチド合成法 (AJIPHASE[®]) に着目し、架橋ペプチドの効率的合成法の開発に成功した。架橋ペプチド合成にはオレフィンメタセシス反応がよく用いられる。しかしその反応性は基質となるペプチド鎖の構造に大きく依存する。原因の一つとして、従来法では樹脂に担持した二相系の状態で反応を行うため反応性が低下することが挙げられる。一方で本手法では溶媒に溶解する疎水性タグを樹脂の代わりとして用い均一系において反応を行うため、その反応性を大きく向上させることが可能である。さらに生じた二重結合を不均一系触媒によって還元することで幾何異性体の混合物とならない均一の化合物を得ることも容易であることから非常に有用な手法である。続いてエストロゲン依存性乳がんの増殖抑制作用を有するペプチド (ERAP: ERα activity-regulator synthetic peptide) に着目した。これに架橋構造を導入した誘導体を種々合成し活性評価を行ったところ、細胞膜透過性を有し、代謝安定性が大きく向上した誘導体を見出すことに成功した。そこで更なる改良を目指し、天然のアミノ酸とは逆の立体構造をとる D-アミノ酸を用いることで <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で優れた活性を示す誘導体の開発に成功した。また、SEALide を用いたペプチド連結反応を駆使し、ERAP の標的タンパク質である <i>prohibitin 2</i> のアミノ酸配列を基に、細胞レベルで増殖抑制活性を示す新規ペプチドフラグメントをリード化合物として見出すことに成功した。</p>			