

大高 章氏(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授)

Akira Otaka



(業績)「情報発信型人工タンパク質創製に向けた有機・生物有機化学的挑戦」

Development of Organic and Bio-organic Methodologies for the Synthesis of Proteins

タンパク質の分子レベルでの静的および動的解析は、創薬において極めて重要な研究課題である。すなわち、薬効発現の標的タンパク質解析を通じた理解は、新たな創薬の糸口を開拓するものである。このような観点より、大高氏は、非天然型人工タンパク質創製が、上記研究課題に資すると考え、情報発信型タンパク質分子の効率的かつ独創的創製に向け有機・生物有機化学的な取り組みを精力的に展開してきた。以下にその業績の概略を示す。

1. 新規チオエステル合成デバイス開発を基盤とする one-pot タンパク質合成法の開発

ペプチドチオエステルは、タンパク質化学合成法の主流である Native Chemical Ligation(NCL)法の必須合成中間体である。さて、NCL 法には、チオエステル合成が困難である、one-pot でチオエステルフラグメントを連続的に縮合する方法論が欠如している等の解決すべき課題が残されていた。同氏は、ペプチド合成の主流である Fmoc 固相ペプチド合成法で、合成可能なチオエステル前駆体である Sulfanylethylamide(SEAlide)ペプチドを開発し、これが NCL 法における問題点を解決する上で有用な合成中間体であることを明らかにした。さらに、SEAlide ペプチドの反応性がリン酸塩によって調節可能であることを見出し、選択性が極めて高い速度論的 NCL 法の開発に成功した。これにより、前例のない one-pot/four segment 縮合を達成するとともに、同一反応溶液内の同時に存在する 3つのペプチドフラグメントが、正しい順序につながる Dual-kinetic NCL 法へと展開した。

2. 刺激応答型アミド結合切断デバイスの創成とペプチド機能変換法の開発

ペプチド(アミド)結合の切断には、通常過酷な反応条件あるいは酵素反応を必要とする。同氏は光照射等の外部刺激に応答して、穏和な条件下、ペプチド結合の選択的切断を可能とする人工アミノ酸(Stimulus-responsive processing residue: Spr)の開発を行った。本アミノ酸は、保護された求核性官能基を有し、これをペプチド中に導入し、求核性官能基の保護基切断を外部刺激で行い、求核性基によりペプチド結合切断を達成するものである。同氏は、刺激ごとのアミノ酸のデザインでなく、同一構造への種々の保護基導入という戦略を採用した。

すなわち、保護基切断の多様性付与により、種々の刺激に応答したペプチド結合切断を可能とした。現在、光照射、ホスファターゼ処理、近赤外二光子励起、チオール処理、低酸素処理、フッ素処理によるペプチド結合切断が可能となっている。次に、同氏は Spr を利用したペプチド機能変換法の開発に取り組んだ。Spr を利用し、外部刺激に応答して、核から細胞質に移動する核-細胞質移動ペプチドの創製に成功した。さらに、細胞内タンパク質の刺激応答型ラベル化にも挑戦中である。この Spr は、ペプチド機能変換、タンパク質修飾など多くの生物有機化学的アプリケーションが可能である。

3. フルオロアルケン型ジペプチド等価体合成戦略の開発

二重結合性を有するペプチド結合の安定性増強あるいは活性への影響を精査するため、アルケン体への置換が検討されてきた。しかし、通常アルケン体は三次元構造の類似性は大きいですが、静電的性質が異なる。また、カルボニル酸素と側鎖部分の立体反発の欠如も問題である。そこで、カルボニル酸素部分をフッ素原子に置換した、フルオロアルケン型ジペプチド等価体が注目されてきた。同氏は、 γ,γ -difluoro- α,β -enoate が有機銅試薬により S_N2' 的に還元を受けるという副反応の発見を契機に、反応機構の精査を経て、有機銅試薬あるいはヨウ化サマリウム(SmI_2)を利用した、フルオロアルケン型ジペプチド等価体の効率的合成法の開発に初めて成功した。さらに、基質に還元性を有する部位を導入し、*N*-heterocyclic carben(NHC)やシアニドアニオンを利用し、分子内 Redox 反応を行い、ジペプチド等価体の合成が可能であることを見出した。さらに、当該ジペプチド等価体の合成と、ペプチド鎖への導入が一挙に達成できることを明らかにした。

以上のように大高氏は、有機・生物有機化学を基盤にタンパク質・ペプチド化学研究を精力的に推進し、人工タンパク質創製に向けた基盤技術開発を行ってきた。その研究成果は、主要創薬標的であるタンパク質分子の機能を化学的視点で解明する上で極めて有益な情報を提供するものである。よって、同氏の業績はアステラス製薬・生命有機化学賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。