

名古屋大学大学院工学研究科・准教授 林 剛介 氏  
Gosuke Hayashi



(業績) 「新規ペプチド連結化学に基づくタンパク質の精密全合成」

ペプチド固相合成とペプチド連結反応を組み合わせる「タンパク質化学合成法」は、非天然アミノ酸が複数かつ部位特異的に導入された「修飾タンパク質」や「人工タンパク質」などのポリアミド型配列高分子の合成を可能にする唯一の方法である。しかし、その合成法は未だに発展途上であり、特に高分子量タンパク質や疎水性タンパク質の合成は困難である。林氏は、新規ペプチド連結反応の開発やペプチドチオエステル新規合成法の確立などを通じて、タンパク質合成化学の発展に貢献してきた。以下に主な研究業績の概要を示す。

### 1. 有機金属錯体を活用したワンポットペプチド連結反応

高分子量タンパク質の合成では、精製工程数が増加し、収率の低下が問題となるが、その解決策として、複数のペプチド断片を精製することなく連結させる「ワンポットペプチド連結法」がある。効率の良いワンポット連結の実現には、ペプチド鎖に施された保護基の迅速かつ定量的な脱保護が必要となる。同氏は、ペプチド末端アミノ基を保護するアリルオキシカルボニル (Alloc) 基の有機金属錯体による脱保護反応において、芳香属チオール化合物が2つの重要な働きをするを見出した。一つは、Alloc 基の脱保護系中で生成する $\pi$ アリル金属錯体からアリル基を捕捉して活性種を再生すること、もう一つは、中心金属に配位することで錯体を不活化すること、である。つまり、ペプチド連結反応系中で、有機金属錯体による Alloc 脱保護と錯体自身の不活化が芳香属チオール化合物によって競争的に起こることになる。この発見により、ペプチド連結反応と Alloc 脱保護反応を高効率で繰り返すことが可能となり、効率的なワンポットペプチド連結が実現された。本手法は、現状で最も効率の良いワンポットペプチド連結反応の一つであり、5つのペプチド断片をワンポットで連結させた初めての例、また200アミノ酸以上からなるタンパク質をワンポット連結で全合成した初めての例となった。

### 2. DNA を反応足場として用いたペプチド連結反応

疎水性タンパク質の合成では、連結するペプチド断片の水溶性の低さが問題となり、連結反応が行えない場合がある。そこで同氏は、DNA を活用したペプチド連結反応を開発することでこの問題にアプローチし

た。DNA の高い親水性による疎水性ペプチドの水溶性の向上、およびDNAの2本鎖形成能による連結ペプチド断片の近接効果と反応速度の向上を期待した。また、ペプチドとDNAを光照射によって切断可能なリンカーを介して連結することで、連結反応後にペプチド配列のみが得られるように分子設計を行なった。本研究の結果、ペプチド連結反応がDNAの足場効果によって1000倍以上加速されること、疎水性のペプチド断片を連結可能であることを証明した。また3種類のペプチド断片をDNA上で同時に連結可能であることを初めて実証した。

### 3. ペプチドチオエステルの新規合成法

汎用的なペプチド連結反応である Native Chemical Ligation を行うには、C末端にチオエステルを有するペプチドの合成が必要である。しかし、Fmoc ペプチド固相合成ではチオエステル構造を直接合成することが困難であるため、チオエステル前駆体として合成する必要がある。同氏は「N-S アシルシフト型」のチオエステル前駆体である CPI (システイン-プロリン-イミド) ペプチドを開発した。この前駆体は、中性水中条件で効率よくチオエステルへ変換可能であり、イミド構造としてシステインから誘導されるチアゾリジノン構造を有するものが、最も効率よくチオエステルへ変換されることを明らかにした。CPI ペプチドは、既存のN-Sアシルシフト型チオエステル前駆体の中で最も迅速かつ高効率でチオエステルへ変換可能な実用性の高い前駆体であり、CPI ペプチドを用いて複数のタンパク質の全合成が達成されている。

以上のように林氏は、タンパク質化学合成法の孕む問題点を解決する新たな方法論の開発に成功し、実際に多くのタンパク質の全合成を達成した。合成法の研究に加えて、化学合成タンパク質を用いた応用研究も推進しており、分子生物学や生化学など他分野の発展にも大きく貢献し、国内外から高い評価を受けている。したがって、同氏の業績は有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

[略歴]

平成21年 大阪大学大学院理学研究科博士後期課程修了  
現在 名古屋大学大学院工学研究科 准教授