

研究概要報告書

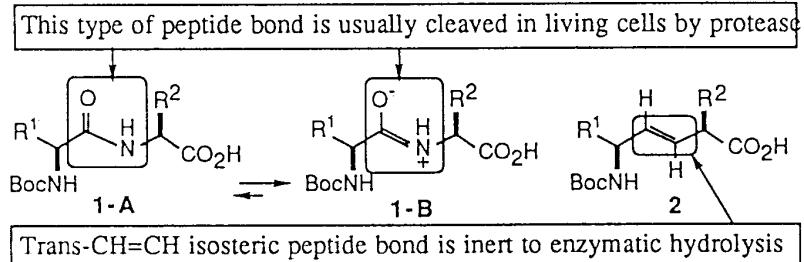
資料一4

(/)

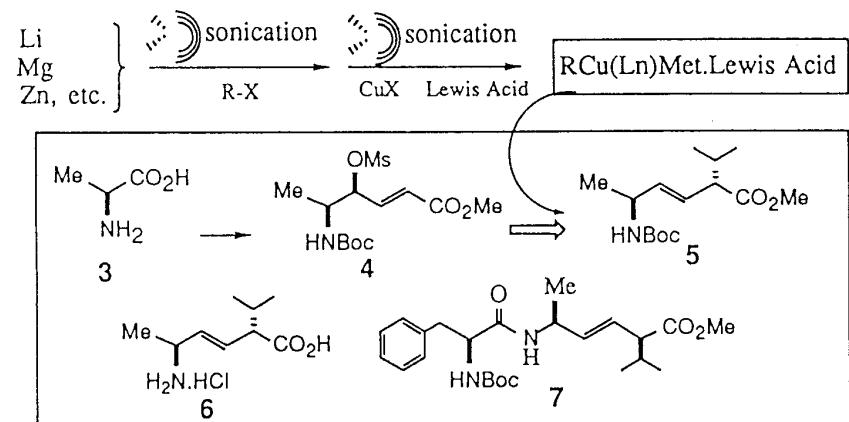
研究題名	超音波による活性な有機金属化合物の合成とその腫瘍増殖因子阻害剤合成への応用研究			報告書作成者	藤井 信孝
研究従事者	藤井 信孝 井深 俊郎 舟越 奨				
研究目的	<p>従来の古典的反応では合成不可能か困難であった有機金属化合物の合成が超音波照射による金属の活性化で可能な場合がある。申請者は超音波照射により合成した活性な有機金属化合物を有機銅-ルイス酸複合剤等に導き、この試剤を用いて一連のイソステリック-デペプチドを独創的な方法で合成する。さらに研究を進め、ヒトの腫瘍（ガン）増殖因子[TGF-α]のポリペプチド鎖に上記のデペプチドを組み込み腫瘍増殖因子抑制ペプチドを合成し、ヒトのガン治療に貢献することを目的とする。</p>				
研究内容	<p>高血圧、ガン、エイズ等の制圧は急務である。これらの疾病抑制の一手段としてイソステリックジペプチドを組み入れたポリペプチド合成があり、各国の研究者の精力的な検討が行なわれている。申請者らは、超音波照射により活性化した金属（リチウム、マグネシウム、亜鉛、銅塩等）とハロゲン化アルキルより活性の高い有機金属化合物を合成した。さらに超音波により活性化した銅塩に上述の有機金属化合物を反応させ、高度な反応選択性を有する有機銅-ルイス酸複合剤へ導いた。この活性の高い有機銅試薬と反応基質とから一連のイソステリックジペプチドを前例のない独創的な方法で、異性体の混在しない高い純度で、高効率に合成する方法を開発し、20種類以上のイソステリックジペプチドイソスターの合成に応用して本法の一般性を確認した。さらに、この合成イソステリックジペプチドをポリペプチドに組み込みヒト腫瘍増殖因子[TGF-α]阻害剤を合成し、その増殖因子抑制活性などの生理活性を現在検討中である。</p>				

說 明 書

(/)



本研究に用いる活性な有機金属の合成には超音波の照射が必要である。



腫瘍増殖因子阻害を目的としたイソステリックペプチドを組み込んだペプチドのシーケンス
Ala- ψ -[(E)-CH=CH]-Val-Val-Ser-His-Phe-Asn-Lys-Cys-Pro-Asp-Ser-His-Thr-Gln-Thr-Cys-Phe-His-Gly-Thr-Cys-Arg-Phe-Leu-Val-Gln-Glu-Lys-Pro-Ala-Cys-Val-Cys-His-Ser-Gly-Tyr-Val-Gly-Val-Arg-Cys-Glu-His-Ala-Asp-Leu-Leu-Ala- ψ -[(E)-CH=CH]-Val

酵素や酵素基質は生命を維持したりコントロールする大切な役割を果たしているが、酵素基質分子内にあるペプチド結合は特殊なタンパク分解酵素によって加水分解されて不活性化されたり、さらには高血圧、ガン、エイズ等の病気の進行を促進することもしられている。

これらの観点から申請者らはペプチド結合(1-Aまたは1-B)と三次元構造が近似し酵素耐性のあるイソステリック-ジペプチド(2)を合成しポリペプチドに組み込み腫瘍増殖因子阻害剤の合成への応用を検討した。

この目的のためにはイソステリック-ジペプチド(2)を効率的、かつ高純度に合成する必要がある。本研究では左の図に例示した様にアミノ酸からイソステリック-ジペプチド(5)を高効率かつ高光学収率で合成する方法を開発した。

この反応の鍵になるステップは(4)から(5)であり、超音波により活性化したりチウム、マグネシウム、亜鉛等とハロゲン化アルキルより活性の高い有機金属化合物を合成する。さらに、超音波により活性化した銅塩に上述の有機金属化合物を反応させ有機銅試剤とする。この活性の高い有機銅試剤と反応基質(4)とからインソステリック-ジペプチドを合成することができる。

実験室的な研究でこれらの活性の高い有機金属化合物を合成するには超音波照射をすることがもっとも効果的であり、本法を20種類以上のイソステリックジペチドイソスターの立体選択的合成に応用して、その一般性を確認した。(5)は(6)及び(7)に容易に誘導でき、通常のペプチド合成法によりペプチド鎖中に組み込めることが明かとなった。現在酵素のプロセッシング位置(Ala-Val)にイソステリックペプチドを組み込んだヒト腫瘍増殖因子阻害剤の合成並びにその生理作用を検討している。

(注： フローチャート図、ブロック図、構成図、写真、データ表、グラフ等 研究内容の補足説明に御使用下さい)

樣式 - 10