

# 3次元空間を利用したペプチド パラレル合成法

お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科  
教授 千葉和義

# 従来技術とその問題点 1

既に実用化されている  
コンビナトリアルケミストリーによる  
ペプチド合成法（スプリット法）では、  
ペプチドが生えたビーズ集団ができるが、  
それぞれは混在しており、活性あるビーズの  
ペプチド配列をシーケンサーで求める  
必要がある。

## 従来技術とその問題点 2

パラレル合成では、  
通常**数個のリアクター上で反応を同時に別々に行う**方法で、  
必要な化合物の種類を得るためには  
リアクターの数に制約を受け、  
さらにリアクターごとに脱保護、  
カップリング反応、洗浄などの  
**複数の有機化学合成の手法を適応する必要**  
がある。

# 新技術の特徴・従来技術との比較

## 新技術・網羅的ペプチド合成反応において

- ・ 従来技術の問題点であった、**莫大な反応回数**を**激減**することに成功した。

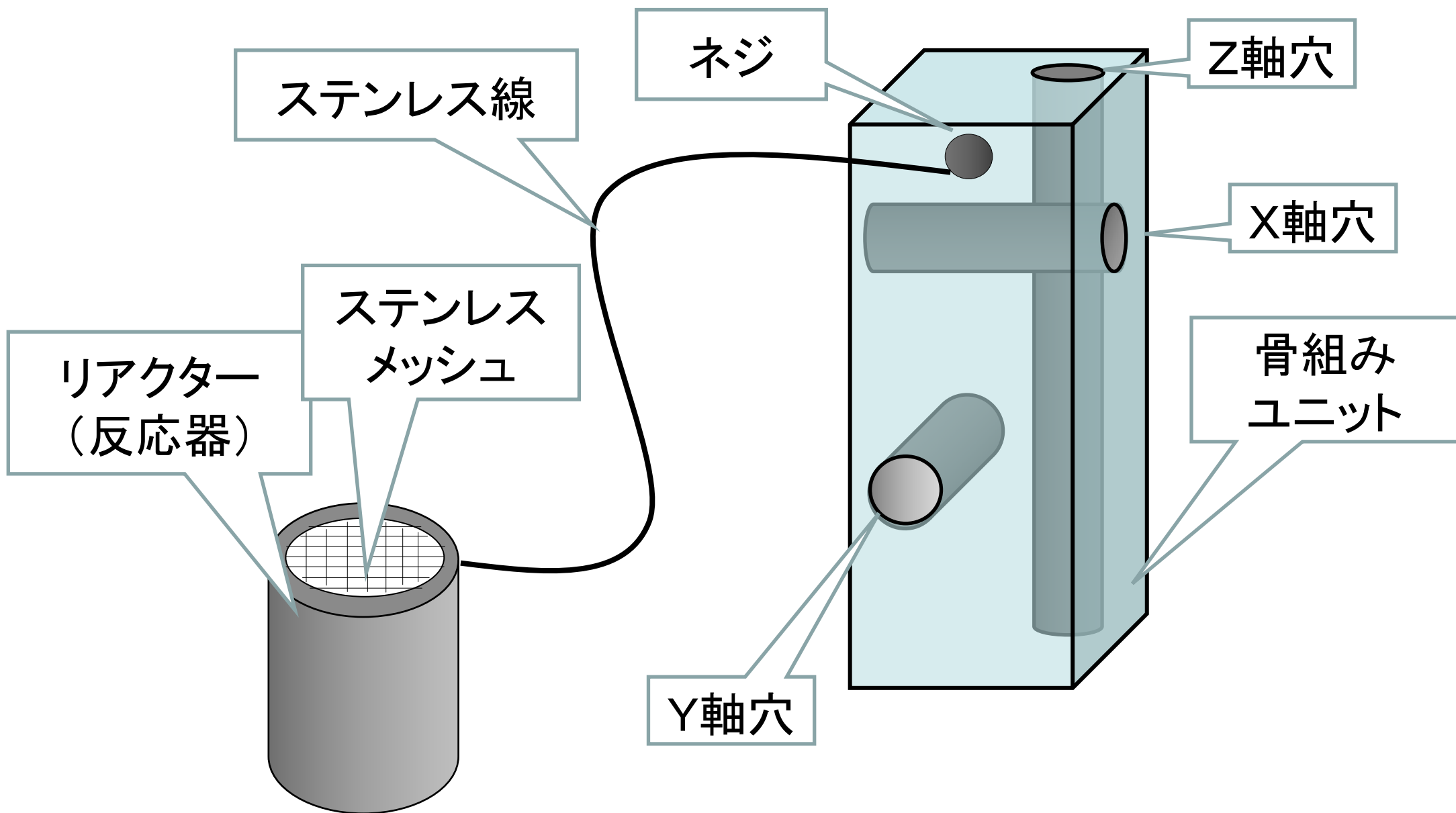
例えばトリペプチドを20種類のアミノ酸で網羅的に合成する場合、

- ✓ (従来法) パラレル合成法では  $20 \times 20 \times 20 = 8000$  種類のペプチドごとに脱保護・カップリング反応・洗浄を繰り返す必要がある。

# 新技術の特徴・従来技術との比較

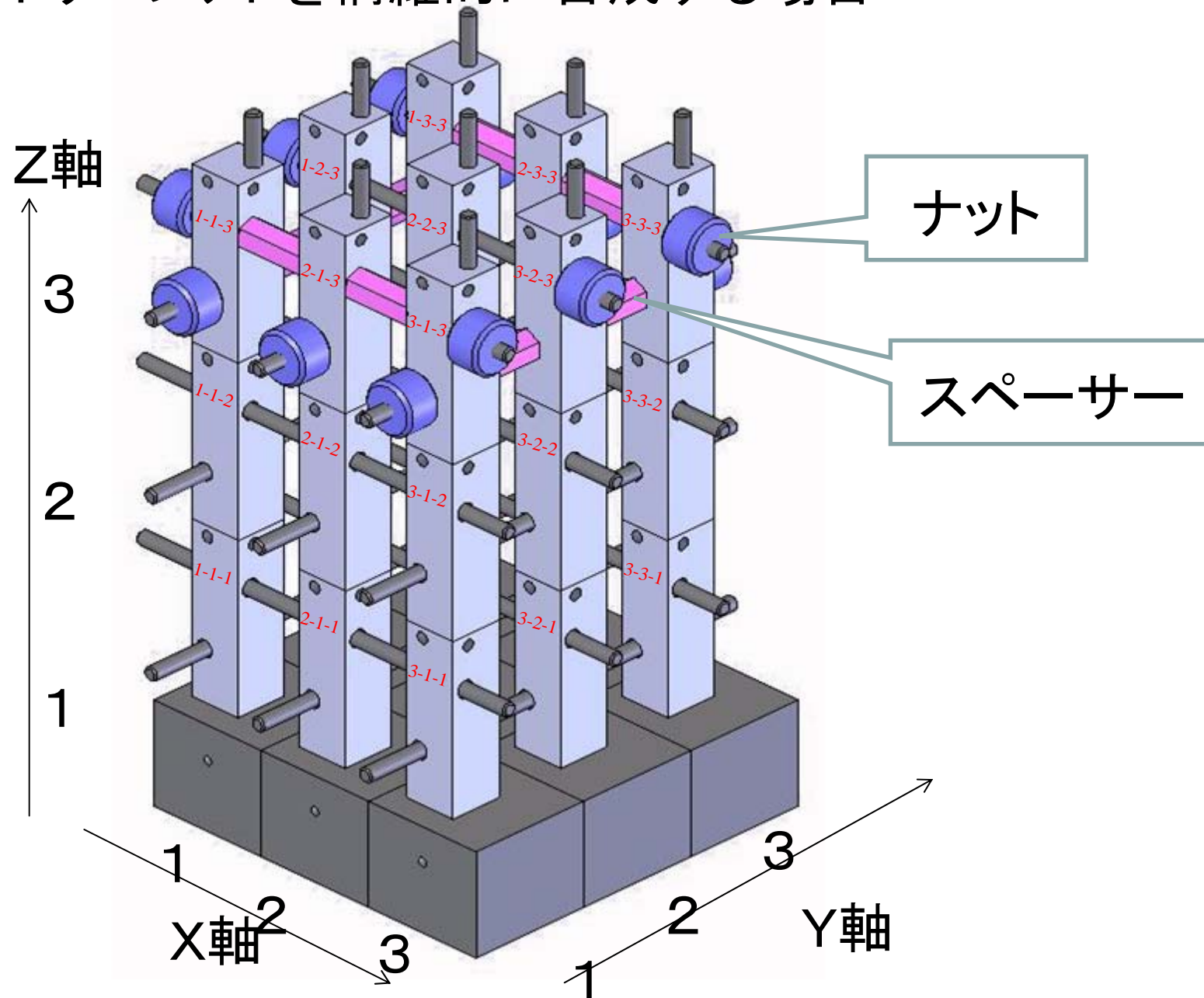
- ✓ 本技術の適用により、  
8000種類のペプチドが、わずか  
 $20+20+20=60$ 回の反応セットで合成可能  
となり、コストが1/100程度まで削減  
されることが期待される。

# ペプチド合成装置単位

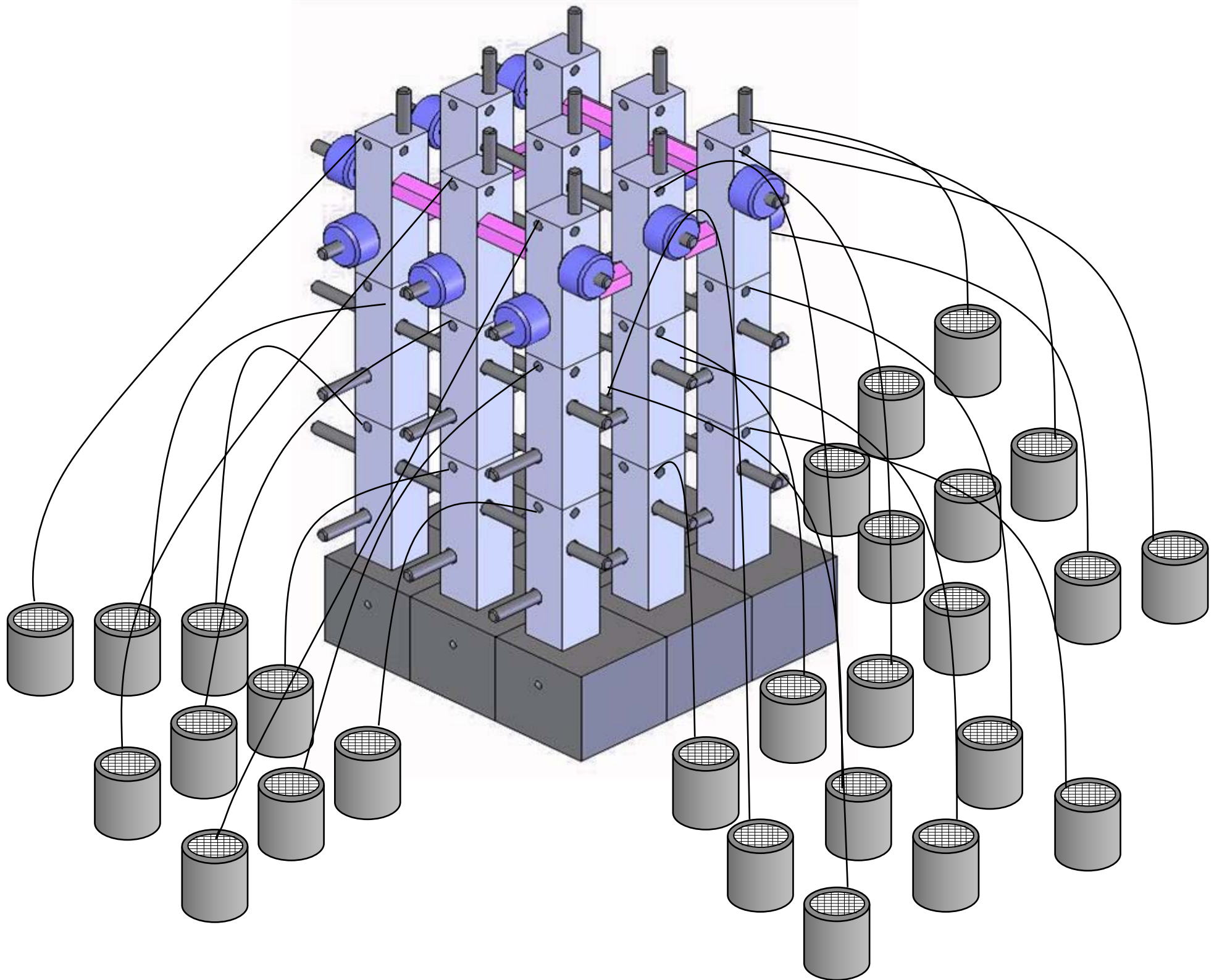


# 3X3X3骨組み構造の模式図

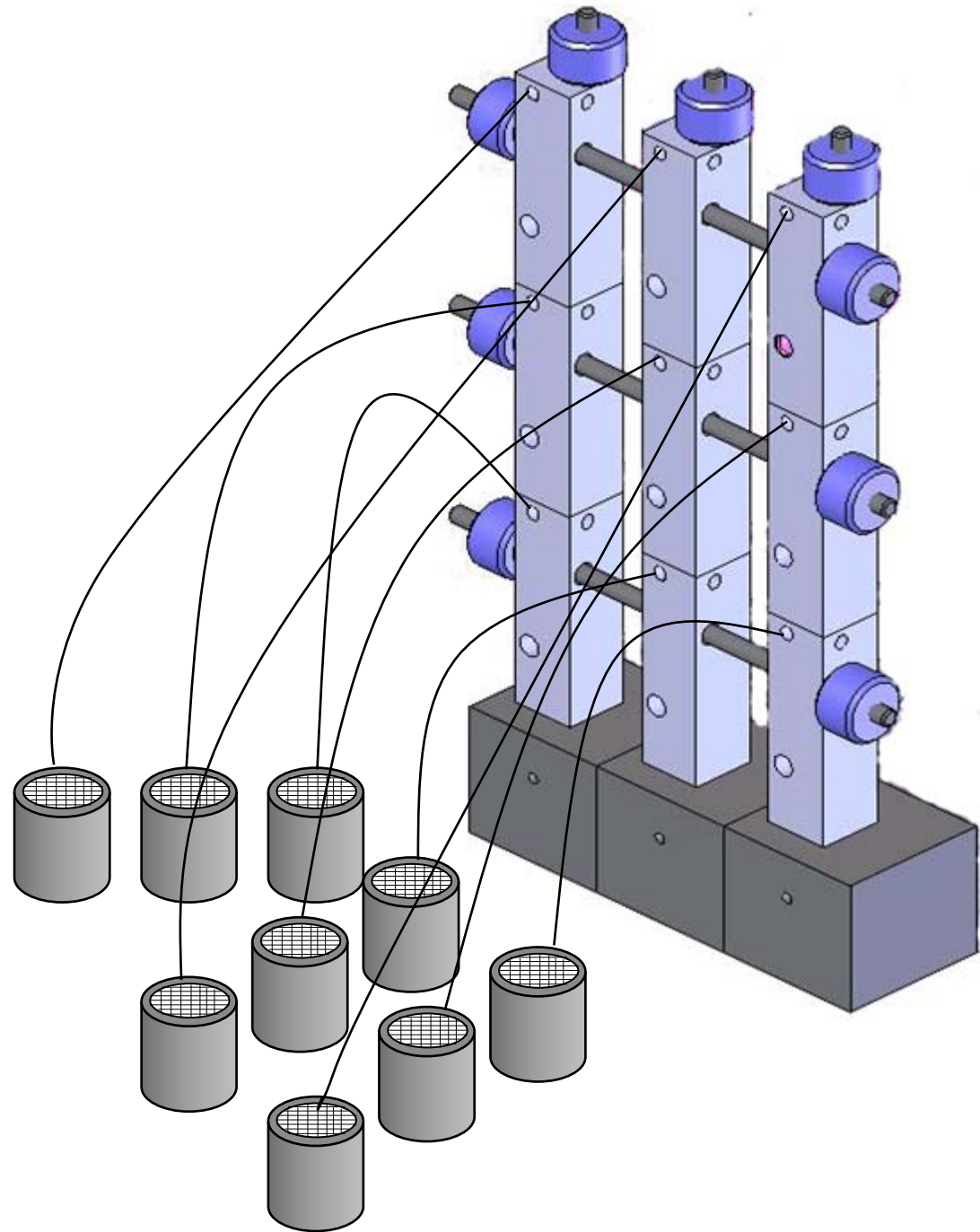
◆ 27種類のトリペプチドを網羅的に合成する場合

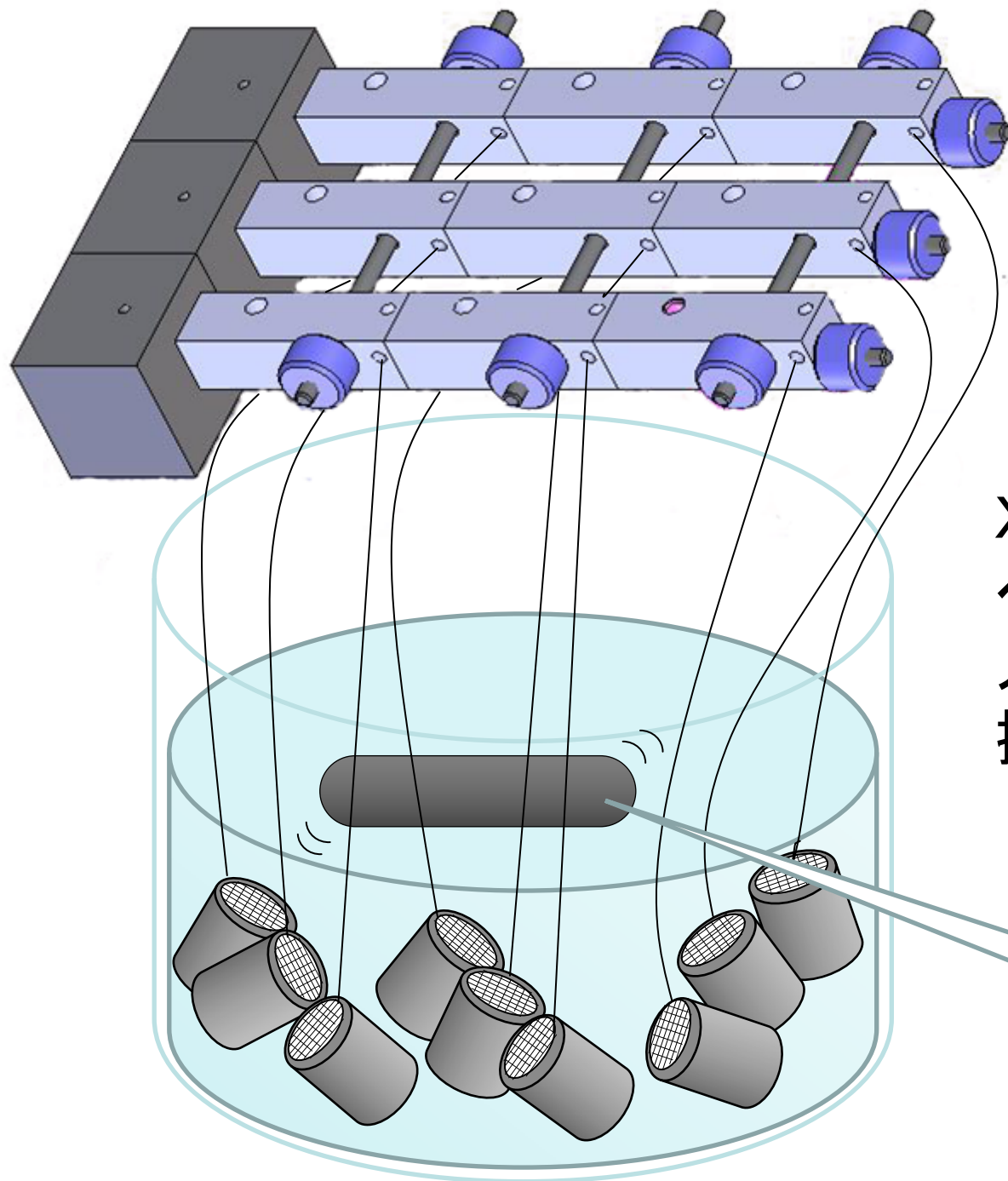












XZ平面 ( $Y=1$ ) の反応器を  
ペプチド伸長用の溶液の中に  
入れてスターラーバーで  
攪拌しているところ。

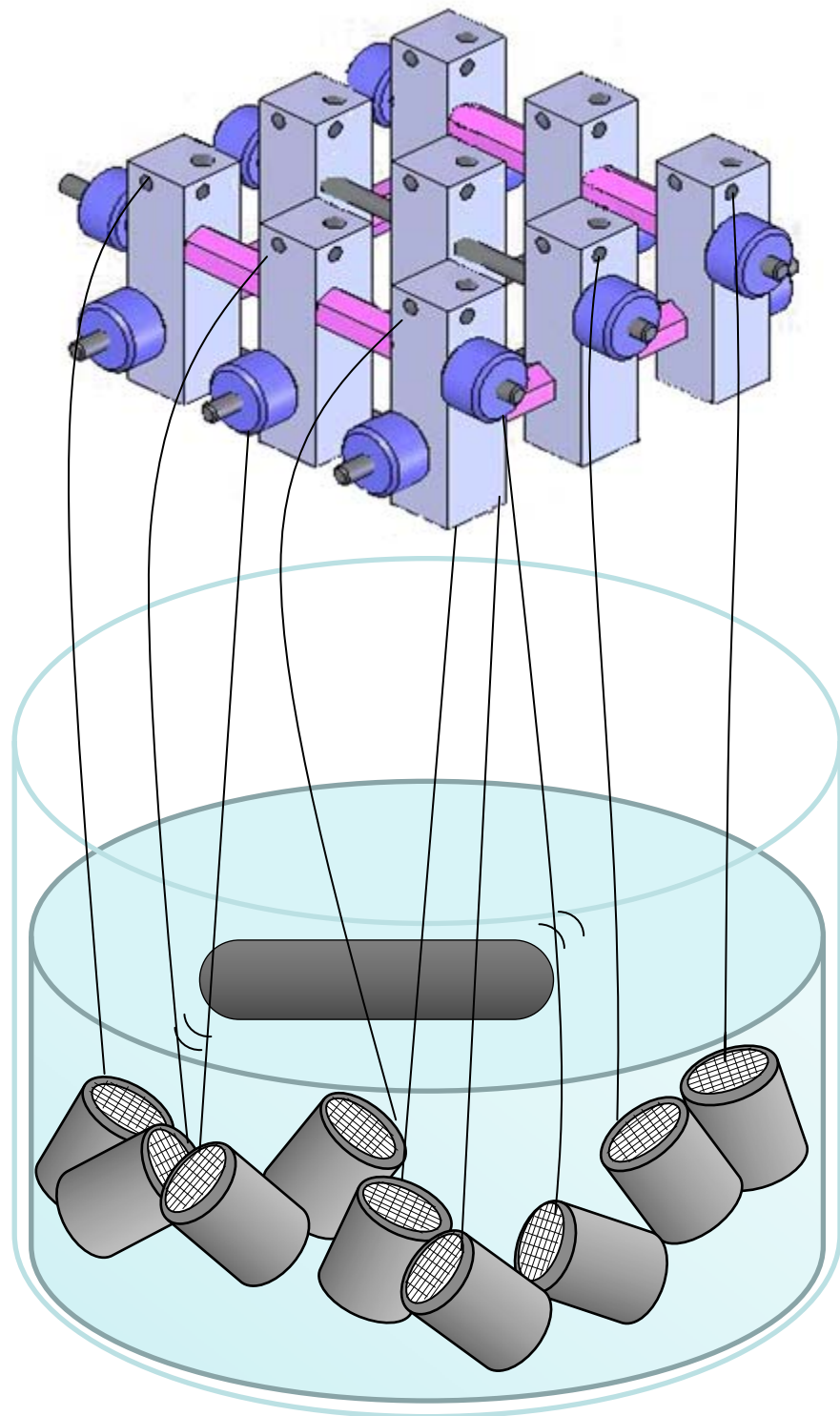
スターラーバー

(X, Y, Z)空間において、  
**Y=1 のXZ平面をAで埋め尽くした時の配置図**

(X, Y, Z)	(X, Y, Z)	(X, Y, Z)
(1-1-1) A-樹脂	(1-1-2) A-樹脂	(1-1-3) A-樹脂
(2-1-1) A-樹脂	(2-1-2) A-樹脂	(2-1-3) A-樹脂
(3-1-1) A-樹脂	(3-1-2) A-樹脂	(3-1-3) A-樹脂
(1-2-1) B-樹脂	(1-2-2) B-樹脂	(1-2-3) B-樹脂
(2-2-1) B-樹脂	(2-2-2) B-樹脂	(2-2-3) B-樹脂
(3-2-1) B-樹脂	(3-2-2) B-樹脂	(3-2-3) B-樹脂
(1-3-1) C-樹脂	(1-3-2) C-樹脂	(1-3-3) C-樹脂
(2-3-1) C-樹脂	(2-3-2) C-樹脂	(2-3-3) C-樹脂
(3-3-1) C-樹脂	(3-3-2) C-樹脂	(3-3-3) C-樹脂

(X, Y, Z)空間において、  
**Y=2 のXZ平面をBで埋め尽くした時の配置図**

(X, Y, Z)	(X, Y, Z)	(X, Y, Z)
(1-1-1) A-樹脂	(1-1-2) A-樹脂	(1-1-3) A-樹脂
(2-1-1) A-樹脂	(2-1-2) A-樹脂	(2-1-3) A-樹脂
(3-1-1) A-樹脂	(3-1-2) A-樹脂	(3-1-3) A-樹脂
(1- <b>2</b> -1) <b>B</b> -樹脂	(1- <b>2</b> -2) <b>B</b> -樹脂	(1- <b>2</b> -3) <b>B</b> -樹脂
(2- <b>2</b> -1) <b>B</b> -樹脂	(2- <b>2</b> -2) <b>B</b> -樹脂	(2- <b>2</b> -3) <b>B</b> -樹脂
(3- <b>2</b> -1) <b>B</b> -樹脂	(3- <b>2</b> -2) <b>B</b> -樹脂	(3- <b>2</b> -3) <b>B</b> -樹脂
(1-3-1) C-樹脂	(1-3-2) C-樹脂	(1-3-3) C-樹脂
(2-3-1) C-樹脂	(2-3-2) C-樹脂	(2-3-3) C-樹脂
(3-3-1) C-樹脂	(3-3-2) C-樹脂	(3-3-3) C-樹脂



XY平面 ( $Z=3$ ) の反応器を  
ペプチド伸長用の溶液の中  
に入れてスターラーバーで  
攪拌しているところ。

(X, Y, Z)空間において、  
**Z=3** のXY平面をAで埋め尽くした時の配置図

(1-1-1) C-A-樹脂	(1-1-2) B-A-樹脂	(1-1-3) A-A-樹脂
(2-1-1) C-A-樹脂	(2-1-2) B-A-樹脂	(2-1-3) A-A-樹脂
(3-1-1) C-A-樹脂	(3-1-2) B-A-樹脂	(3-1-3) A-A-樹脂
(1-2-1) C-B-樹脂	(1-2-2) B-B-樹脂	(1-2-3) A-B-樹脂
(2-2-1) C-B-樹脂	(2-2-2) B-B-樹脂	(2-2-3) A-B-樹脂
(3-2-1) C-B-樹脂	(3-2-2) B-B-樹脂	(3-2-3) A-B-樹脂
(1-3-1) C-C-樹脂	(1-3-2) B-C-樹脂	(1-3-3) A-C-樹脂
(2-3-1) C-C-樹脂	(2-3-2) B-C-樹脂	(2-3-3) A-C-樹脂
(3-3-1) C-C-樹脂	(3-3-2) B-C-樹脂	(3-3-3) A-C-樹脂

(X, Y, Z)空間において、  
**Z=2のXY平面をBで埋め尽くした時の配置図**

(1-1-1) C-A-樹脂	(1-1-2) B-A-樹脂	(1-1-3) A-A-樹脂
(2-1-1) C-A-樹脂	(2-1-2) B-A-樹脂	(2-1-3) A-A-樹脂
(3-1-1) C-A-樹脂	(3-1-2) B-A-樹脂	(3-1-3) A-A-樹脂
(1-2-1) C-B-樹脂	(1-2-2) B-B-樹脂	(1-2-3) A-B-樹脂
(2-2-1) C-B-樹脂	(2-2-2) B-B-樹脂	(2-2-3) A-B-樹脂
(3-2-1) C-B-樹脂	(3-2-2) B-B-樹脂	(3-2-3) A-B-樹脂
(1-3-1) C-C-樹脂	(1-3-2) B-C-樹脂	(1-3-3) A-C-樹脂
(2-3-1) C-C-樹脂	(2-3-2) B-C-樹脂	(2-3-3) A-C-樹脂
(3-3-1) C-C-樹脂	(3-3-2) B-C-樹脂	(3-3-3) A-C-樹脂



(X, Y, Z)空間において、  
**X=1のYZ平面をAで埋め尽くした時の配置図**

(1-1-1) A-C-A-樹脂	(1-1-2) A-B-A-樹脂	(1-1-3) A-A-A-樹脂
(2-1-1) B-C-A-樹脂	(2-1-2) B-B-A-樹脂	(2-1-3) B-A-A-樹脂
(3-1-1) C-C-A-樹脂	(3-1-2) C-B-A-樹脂	(3-1-3) C-A-A-樹脂
(1-2-1) A-C-B-樹脂	(1-2-2) A-B-B-樹脂	(1-2-3) A-A-B-樹脂
(2-2-1) B-C-B-樹脂	(2-2-2) B-B-B-樹脂	(2-2-3) B-A-B-樹脂
(3-2-1) C-C-B-樹脂	(3-2-2) C-B-B-樹脂	(3-2-3) C-A-B-樹脂
(1-3-1) A-C-C-樹脂	(1-3-2) A-B-C-樹脂	(1-3-3) A-A-C-樹脂
(2-3-1) B-C-C-樹脂	(2-3-2) B-B-C-樹脂	(2-3-3) B-A-C-樹脂
(3-3-1) C-C-C-樹脂	(3-3-2) C-B-C-樹脂	(3-3-3) C-A-C-樹脂

【結果】 A,B,C, 3種類の成分を網羅的につなげる場合、  
 $3+3+3=9$  工程で 27 種類作成可能

A-A-A, A-A-B, A-A-C,  
A-B-A, A-B-B, A-B-C,  
A-C-A, A-C-B, A-C-C,  
B-A-A, B-A-B, B-A-C,  
B-B-A, B-B-B, B-B-C,  
B-C-A, B-C-B, B-C-C,  
C-A-A, B-A-B, B-A-C,  
C-B-A, C-B-B, C-B-C,  
C-C-A, C-C-B, C-C-C,

# 合成されたペプチドの純度と収率

	KAFG	RAFG	RLFG	KLFG	KAYG	RAYG	RLYG	KLYG
Gly (G)	1.00 (1)	1.00 (1)	1.00 (1)	1.00 (1)	1.00 (1)	1.00 (1)	1.00 (1)	1.00 (1)
Ala (A)	1.08 (1)	0.98 (1)	-	-	1.09 (1)	1.02 (1)	-	-
Leu (L)	-	-	0.98 (1)	0.96 (1)	-	-	1.17 (1)	1.16(1)
Tyr (Y)	-	-	-	-	0.99 (1)	0.97 (1)	0.92 (1)	0.99 (1)
Phe (F)	0.99(1)	1.02 (1)	1.03(1)	0.94 (1)	-	-	0.01	-
Lys (K)	1.06 (1)	-	-	0.97(1)	1.08 (1)	-	0.01	1.17(1)
Arg (R)	-	0.71 (1)	0.68(1)	-	-	0.90 (1)	1.04	-
仕込みからの 回収率	83.9%	85.5%	86.9%	76.4%	75.4%	73.2%	57.1%	69.4%
ESI MS [M+H] <sup>+</sup>	422.2	450.2	492.3	464.3	438.2	466.2	508.3	480.3

# 想定される用途

- ・ 網羅的ペプチド合成
- ・ 網羅的プロテアーゼ基質合成
- ・ コーティング技術にも活用可能

# 企業への期待

- ・ ペプチドチップ、ペプチドアレイの技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- ・ 生理活性ペプチド探索法を開発中の企業には、本技術の導入が有効と思われる。

# 本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称 : 反応方法および反応装置
- ・ 出願番号 : 特願2012-16684
- ・ 出願人 : お茶の水女子大学
- ・ 発明者 : 千葉和義

(未公開)

# お問い合わせ先

**お茶の水女子大学**

**研究協力・社会連携チーム 河野**

**TEL 03-5978-5162**

**FAX 03-5978-2732**

**e-mail [s-kenkyo@cc.ocha.ac.jp](mailto:s-kenkyo@cc.ocha.ac.jp)**