

水分散型ナノ粒子を用いた環境調和型の水中固相合成技術の開発

氏名 北條 恵子
所属 薬学部 分子薬学部門

1. 研究の概要とキーワード

化学合成では、工業レベルではもとより実験室レベルでも大量の有機溶媒を消費します。最終的に燃焼処理される有機溶媒は、大気、水を汚染するとして使用の低減化が望まれています。樹脂上で合成を行う固相合成では、繰り返される樹脂の洗浄によって大量の有機溶媒を必要としますが、その使用の低減化あるいは環境に調和する溶媒への転換については、ほとんど検討されていません。本研究では、より環境調和型の合成を指向して、溶媒を環境にやさしい水へと転換した合成技術の開発に取り組み、building blockである保護アミノ酸を水分散型ナノ粒子として用いる水中ペプチド固相合成を検討しています。

2. 他の研究との相違点・新規な点

これまで固相反応が二相系反応であることから、水に難溶のbuilding blockを用いた効率的な水中反応は期待されていませんでした。本研究では、水に難溶のbuilding blockを水分散型ナノ粒子へと変換することで、水中で円滑な固相反応が進むことを見いだしました。従来の固相法は、「固体と溶液の反応」ですが、本研究で開発した手法は「固体とナノサスペンションの反応」であることが特色で、今後の応用が期待できる技術です。

3. 内容

ペプチド合成の一般的building blockであるFmoc保護アミノ酸は、水に難溶の固体であることから水中反応への利用は不適とされ、完全水系でのFmoc法による固相合成は検討されてきませんでした。しかし、Fmoc保護アミノ酸を水分散型ナノ粒子(ナノサスペンション)に加工すれば、比表面積の増大、水中においても他成分との均一に混合するようになり、水中でも、Fmoc法による円滑な固相合成が期待できるようになります。既に、ロイシンエンケファリンアミド、デルモルフィンアミドなど数種のペプチドについて、固相上での水中合成に成功しています。また、この手法では、反応後のナノ粒子を遠心分離等で水から回収、再利用でき、水循環型合成技術にもつながる方法であるともいえます。

疎水性保護アミノ酸のナノサスペンション

1. 表面積の増大
2. 水中においても樹脂と均一混合
3. 水への溶解速度の改善

水中でも保護アミノ酸の円滑な固相反応が期待できる

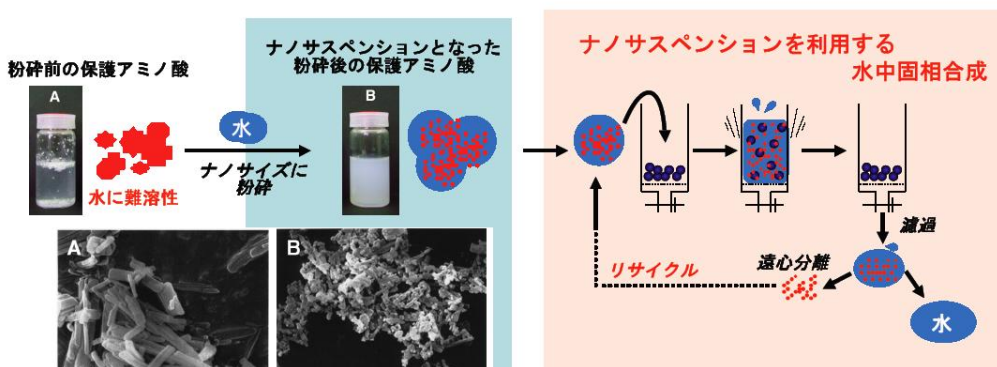


図1. ナノサスペンションと水中固相合成

4. 研究の適用分野

科学技術における重要課題に「グリーンケミストリー」が上げられ、有機溶媒使用の低減化、毒性の少ない試薬の利用が望まれています。しかし、現在、水に対し難溶のbuilding blockを用いる固相合成の水中での試みはまだほとんどなされていません。本研究は、building blockの難溶性解決の一つの提案であるとともに、「環境にやさしい溶媒・水」を利用する固相合成反応の新たな開発といえます。またナノ粒子することで生み出される反応特性の知見は、新たな有機合成反応の足掛かりになると期待されます。

氏名 北條 恵子

所属 薬学部 分子薬学部門

◇研究歴

- ・ラジカル付加閉環反応についての研究
- ・虚血再還流障害における赤血球膜脂質の過酸化脂質の探索
- ・アルコール症候群、アルツハイマー症候群と脂質膜病態変化
- ・キトサンと抗腫瘍活性配列を有するペプチドのハイブリッド体合成研究
- ・PEGを基幹にもつ二機能型ハイブリッドペプチドの創製
- ・水溶性保護アミノ酸を用いる水中固相合成の開発
- ・細胞膜透過能を有する機能性ペプチドをキャリアとするウイルスベクターの創製

◇専門分野

- ・ペプチド科学
- ・有機合成化学

◇代表的な研究論文

- ・Hojo, K, Ichikawa, H., Maeda, M., Fukumori, Y., Kawasaki, K., Solid-phase peptide synthesis using nanoparticulate amino acids in water, *J. Peptide Sci.*, **13**, 493-497 (2007).
- ・ Hojo, K, Ichikawa, H., Maeda, M., Fukumori, Y., Kawasaki, K., Solid-phase peptide synthesis using amino acids nanoparticles in water, *Peptides 2006*, 108-109 (2007).
- ・ Hojo, K., Maeda, M., Kawasaki, K., A new water-soluble *N*-protecting group, 2-(4-sulfophenylsulfonyl)ethoxycarbonyl group. *Tetrahedron Lett*, **45**, 9293-9295(2004).
- ・ Hojo, K., Maeda, M., Kawasaki, K., Solid-phase peptide synthesis in water. III. A water-soluble *N*-protecting group, 2-[phenyl(methyl)sulfonio]ethoxycarbonyl tetrafluoroborate, and its application to peptide synthesis. *Tetrahedron*, **60**, 1875-1866(2004).
- ・ Hojo, K, Maeda, M., Kawasaki, K., Design of reagents for preparing water-soluble *N*-protected amino acids. *Inovations and Perspectives in Solid Phase Synthesis & Combinatorial Libraries*, 233-236(2004).
- ・ Hojo, K., Maeda, M., Kita, E., Yamamoto, S., Yamaguchi, F., Kawasaki, K., Peptide synthesis in water IV. Preparation of *N*-ethanesulfonylethoxycarbonyl (Esc) amino Acids and their application to solid phase peptide synthesis. *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 422-427(2004).

◇発明名称と特許出願番号

- ・特開2008-56577号「ペプチド合成方法および該方法に使用可能な水性分散液」

◇興味のある共同研究分野

- ・環境調和型合成技術の開発
- ・ナノサスペンションを利用する有機合成反応の開発
- ・機能性ペプチドを用いるドラッグデリバリーシステムの開発

連絡先: 神戸学院大学産学連携研究センター事務局 松浦

TEL 078-974-4606 FAX 078-974-4661 E-mail lsc@pharm.kobegakuin.ac.jp