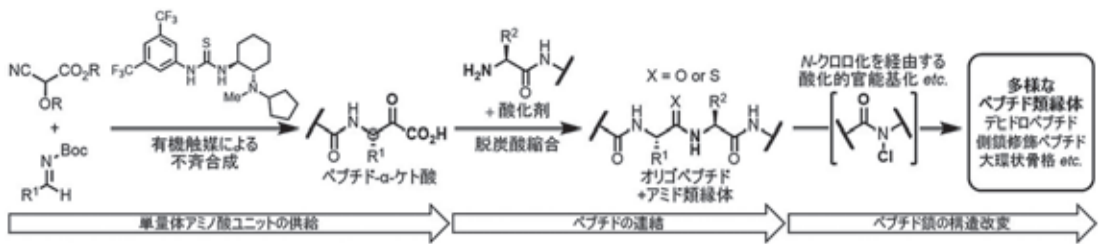


# 化学選択的変換を基盤とした非天然型ペプチドの迅速合成法の開発

京都大学大学院薬学研究科助教 南條 毅



生体内分子の一種であるペプチドはアミノ酸配列の違いにより多彩な生理作用を発揮することが知られているが、低い細胞膜透過性のために薬物標的に到達できず、生体内で速やかに分解されてしまうという性質から医薬品としての実現は困難とされてきた。

しかし最近になって、20種の天然型アミノ酸には含まれない異常アミノ酸や環状構造の導入によって、これらの課題を克服できることが明らかとなっており、特に10残基程度からなる中分子ペプチドはタフターゲットにも作用できる新たな創薬モダリティとして大いに注目を集めている。

筆者はそのような非天然型中分子ペプチドを効率的に供給できる新規化学合成法の確立を目指して研究に取り組んできた。通常ペプチドを合成する際はアミノ酸を一つずつ順次連結していく必要があるが、量的供給や誘導体合成を考えると理想的とは言えないアプローチである。加えて、異常アミノ酸残基の導入に際しては、対応するアミノ

酸が入り容易とは限らず、一残基ずつの連結に向かない構造も存在する。そこで筆者は複数残基ずつ連結し得る新しいペプチド連結法としてα-ケト酸を用いた脱炭酸縮合法を開発すると共に、多彩な非天然型構造に活用できるアミノ酸ユニットの新たな調製法も確立した。

さらに、筆者は伸長後のペプチド鎖の構造改変に利用できる「N-クロロペプチド法」も開発した。既に手元にある親化合物をもとにした誘導体供給は魅力的なアプローチであるが、既存法ではペプチド側鎖に特定の官能基が必要であり、利用上の大きな制約となっていた。一方で、筆者の手法はペプチド主鎖を反応の足がかりとするため、アミノ酸残基の種類に依らず変換することが可能である。

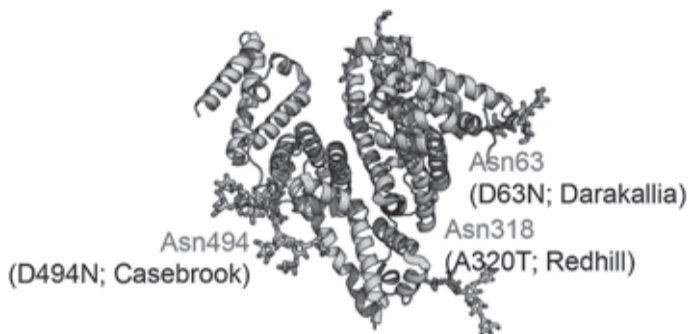
本研究成果のように、合成アプローチの多角的な視点からの見直しは従来合成困難であった分子の供給を可能にし、それは創薬力にも直結する。今後も、創薬研究に貢献できる真に実用的な合成手法の実現を目指して研究に邁進していく予定である。

## 生体模倣型アルブミンを

## 基軸とした革新的DDSの開発と

## 難治性疾患治療への応用

熊本大学薬学部薬剤学研究室助教 前田 仁志



ヒト血清アルブミン(HSA)は、生体内において薬物やホルモンなど多様な物質と結合し、組織へ輸送する機能を担っている。また生体適合性に富むため、古くからドラッグデリバリーシステム(DDS)への応用が試みられてきた。DDSとは、生体内での薬の動きを精密にコントロールする、つまり「必要な時間」

「必要な量だけ」「必要な場所」へ薬を届けるシステムである。

これまでに私は、遺伝子組み換え技術によるHSAの改変をはじめ、アルブミン融合技術、化学修飾技術、ナノ粒子技術などを駆使し、生体環境に適合した高機能化HSAの創出による革新的なアルブミンDDSの確立を試みてきた。ここでは、その一例として糖鎖付加HSAによる臓器・細胞標的化について紹介する。

HSAは糖鎖を持たない単純蛋白質である。これまで60種を超えるHSA変異体が世界中で見られているが、興味深いことに糖鎖を有するHSA変異体が3種類存在する。そこで、これら糖鎖付加HSA変異体の3カ所の変異を野生型HSAに導入することで、マノースを高密度に発現する遺伝子組み換え型糖鎖付加アルブミン(Man-HSA)を創製した(図)。Man-HSAを生体に投与すると、肝臓のマクロファージ表面に存在するマノース受容体によって認識され、肝臓内に素早く取り込まれる。

ここでわれわれは、この動態特性を肝炎治療へ応用するために、1型インターフェロン(IFN)とMan-HSAの融合体(IFN-Man-HSA)を創製した。

1型IFNがマクロファージに作用すると、抗炎症・免疫調節作用を発揮する。実際に、IFN-Man-HSAは急性または慢性肝炎に対してIFN単独よりも強力な肝保護効果を発揮したことから、今後は肝炎治療薬としての活用が期待される。

HSAの魅力は、前述した以外にも、血漿浸透圧の維持能、酸化作用など、数多くの分子特性を有している点にある。臨床応用を見据え、今後アルブミンDDSの新展開に貢献したい。

# 新時代を担うプロフェッショナルのための日本発医療イノベーションの道標

## 医薬品・医療機器開発ケーススタディー

# ロキサデュスタット

バイオベンチャー及びグローバルファーマの視点からみた開発ストーリーと多角的アプローチによる開発戦略の分析

— 編集 —

筑波大学つくば臨床医学研究開発機構(T-CReDO)

「ロキサデュスタット」(製造販売:アステラス製薬)を実例に、開発の背景やストーリーを当事者の声を交えて解説することで当時の医薬品開発をわかりやすく紹介。

医薬品・医療機器の開発に携わる方、これらに関連する事業に関わる方のみならず、【日本から医療イノベーションを創出し、世界の医療環境の革新を目指す全ての方】の一助になる1冊!

### 目次

ロキサデュスタットの概要

#### Part 1 ▶▶ 開発ストーリー

ロキサデュスタット開発年表

ロキサデュスタット開発物語

—バイオベンチャー(FibroGen社)の視点から—

ロキサデュスタットのグローバル開発経緯

—グローバルファーマの視点から—

対談 ロキサデュスタットと新時代の医薬品開発

#### Part 2 ▶▶ 様々な分野からみた開発

① 開発経緯と疾患等の背景

② レギュレーションから見た開発

③ 競合製品との開発戦略の比較

付録 グループ発表の例(Group A~Eの発表資料)

書籍の詳細や購入には  
薬事日報社オンラインショップ  
(<https://yakuji-shop.jp>)、  
またはQRコードをご活用下さい。



薬事日報社/B5/112頁  
【定価】2,420円(本体2,200円+税10%)