



Title	Solid-phase synthesis of olefin-containing peptides using Horner-Emmons reaction and its application to the synthesis of HTLV-1 protease inhibitors
Author(s)	方, 正奎
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45077">https://hdl.handle.net/11094/45077</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照ください</a> 。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	バン 方 正 奎
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 8 3 9 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 16 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科化学専攻
学 位 論 文 名	Solid-phase synthesis of olefin-containing peptides using Horner-Emmons reaction and its application to the synthesis of HTLV-1 protease inhibitors (固相上 Horner-Emmons 反応を利用したオレフィンペプチドの合成及び HTLV-1 プロテアーゼ阻害剤合成への応用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 相本 三郎 (副査) 教 授 長谷 純宏    教 授 村田 道雄    助教授 赤路 健一

### 論 文 内 容 の 要 旨

特定のアミノ酸配列をもったペプチドが生体内で多様な生理活性を示すのは、溶液中ではひとつの配列がさまざまな立体配座を取りうるためである。したがって、この立体配座を制限することができれば、ペプチドのもつ多様な生理機能の分離や修飾が可能になる。ペプチド主鎖へのオレフィン結合の導入は、このような立体配座制限を行うための主要な手法のひとつである。本研究において、まず、固相上 Horner-Emmons 反応を利用したオレフィンペプチドの効率的固相合成法を確立した。ついで、本合成法をオレフィンペプチドライブラリーの構築に応用し、ヒト白血病ウイルスタイプ 1 (HTLV-1) プロテアーゼの基質認識能に関する新たな知見を得た。さらに、本合成法を利用して HTLV-1 プロテアーゼによる基質切断部位にオレフィン結合を導入し、オレフィン骨格を有する新しいタイプの HTLV-1 プロテアーゼ阻害剤を得ることに成功した。

#### 1. オレフィン含有ペプチドの固相合成法の確立

固相上でのオレフィン形成には Horner-Emmons 反応を用いることとした。本反応によるオレフィン結合形成に必要なペプチドアルデヒド体は対応するアルコール体の Dess-Martin 酸化により得ることとし、用いる樹脂担体と固相反応条件の検討を最初に行った。その結果、CLEAR を用いた場合にもっとも効率よく酸化反応が進行した。合成したペプチドアルデヒド樹脂とホスホノアリルエステルとの固相上 Horner-Emmons 反応を行い目的のオレフィンペプチドを得ることができた。

#### 2. オレフィンペプチドライブラリーの構築

アミノ酸側鎖構造が HTLV-1 プロテアーゼの基質認識に及ぼす影響を評価するため、基質切断位置の N 端側アミノ酸配列 (P1~P4 サイト) の側鎖を置換したオレフィンペプチドライブラリーを構築することとした。確立したオレフィン含有ペプチドの固相合成法を split & mix 合成法に応用し、12 成分からなる P1、P2-サイトライブラリーと 8 成分からなる P3、P4-サイトライブラリーを調製した。プロテアーゼによる各ライブラリーの切断効率を評価した結果、P1 サイトの Leu、P2 サイトの Ile は基質認識に重要な残基であるが、P3、P4 サイトは基質認識能にあまり影響

を与えず Gln や Phe への置換が可能であることが判明した。

### 3. オレフィン含有 HTLV-1 プロテアーゼ阻害剤の合成

基質構造に基づくオレフィン含有プロテアーゼ阻害剤の開発を行った。オレフィン構造の導入が基質機能に及ぼす影響を評価する目的で、環状化あるいは切断部位結合の置換を行ったオレフィンペプチド誘導体の HTLV-1 プロテアーゼ阻害活性を検討した。得られた各オレフィンペプチドの HTLV-1 プロテアーゼ阻害活性を評価した結果、olefin peptidemimetic が効果的な阻害剤として機能することがわかった。

以上、著者は Horner-Emmons 反応を利用することによってライブラリー構築にも応用可能なオレフィン含有ペプチドの固相合成法を確立した。さらに、本合成法を用いることによって、基質配列に基づく olefin peptidemimetic が効果的な HTLV-1 プロテアーゼ阻害剤として機能することをはじめて明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

ペプチドの主鎖の改変は、その生理活性や物性に大きな変異をもたらすことが知られている。そのために多様な改変が試みられてきた。その内の一つがペプチド結合をオレフィン結合へと変換することであるが、合成が困難であることから、機能に及ぼすオレフィン結合の影響についての知見は限られたものであった。本論文は、このような状況を打開するため、主鎖中にオレフィン結合を有するペプチドの合成法の開発及びオレフィン結合の導入によってペプチドに生じる機能変化についての研究成果を述べたものである。

第1章で、固相上での Horner-Emmons 反応を利用したオレフィンペプチドの固相合成法について論じ、汎用性のあるオレフィン含有ペプチドの合成法を明らかにした。第2章では、オレフィン含有ペプチドライブラリーについて論じ、第1章で開発された合成法を用いれば、好成績でペプチドライブラリーを構築できることを明らかとした。また、ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 にコードされているプロテアーゼの加水分解部位近傍のペプチドをモチーフとしたオレフィン含有ペプチドライブラリーを用い、プロテアーゼの基質認識能に関する新たな知見を得た。第3章では、オレフィン含有ペプチドの機能について論じ、HTLV-1 プロテアーゼによる基質切断部位にオレフィン結合を導入し、それが新しいタイプの HTLV-1 プロテアーゼ阻害剤として機能することを明らかにした。

以上のように、本論文は、オレフィン含有ペプチドの有効な合成法を開発するとともに、オレフィン結合の導入によるペプチドの機能改変を実証しており、博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。