

琉球大学学術リポジトリ

[寄稿]ペプチド研究とハイペップ研究所沖縄ラボ設立
(1)ペプチド科学の現状と将来ならびにハイペップ研究所の目指すところ

メタデータ	言語: 出版者: 南方資源利用技術研究会 公開日: 2014-10-26 キーワード (Ja): キーワード (En): Solid-phase synthesis, Molecular recognition, Highly efficient peptide synthesis, Combinatorial library, Characterization, Peptide pharmaceuticals, Peptide-based materials, Peptide-array, Protein chip 作成者: 軒原, 清史, NOKIHARA, Kiyoshi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016616

ペプチド研究とハイペップ研究所沖縄ラボ設立 (1) ペプチド科学の現状と将来ならびにハイペップ研究所の目指すところ

軒原清史

*^株ハイペップ研究所・代表取締役および最高科学責任者、南京医科大学客座教授

Peptide Research and HiPep OKINAWA Laboratory (1) Present and future of peptide science and goals of HiPep Laboratories

Kiyoshi NOKIHARA

CEO and CSO of HiPep Laboratories, Professor of Nanjing Medical University

要旨

生体を構成するタンパク質はアミノ酸からできている。アミノ酸が2個以上つながった物質がペプチドであり、分子量の大きい物がタンパク質である。ペプチドは、生体内の認識による免疫応答、受容体を介する情報伝達など重要な役割を担っている認識部位の核である。生体内の分子認識の中心はタンパク質同士の相互作用であるが、よりミクロな観点から見るとペプチド同士の相互作用である。ペプチドの獲得は天然物からの抽出精製、遺伝子による産生に加えて、生物化学・有機化学・物理化学の知識と技術とを要する化学合成によるが、その中でも化学合成によるペプチドは分子設計ができるため産業上重要である。通常、生理活性ペプチドと呼ばれている物質は生体の機能、情動行動までも制御しており、このバランスが壊れることにより様々な疾患が起きる。またウイルスや細菌の感染機構、生体の防御作用においてもペプチド同士の相互作用が基本であることがわかっている。ゲノム情報の拡大と充実化に伴ってペプチドは重要な生体分子として再び脚光を浴びている。とりわけ医薬への応用が再認識され、ヒトゲノム解明によるパーソナル医療という視点でも注目されてきた。

Keywords : Solid-phase synthesis, Molecular recognition, Highly efficient peptide synthesis, Combinatorial library, Characterization, Peptide pharmaceuticals, Peptide-based materials, Peptide-array, Protein chip.

はじめに

筆者は、2002年に先駆的なバイオベンチャー企業を目指して創業し、以来、革新的バイオ関連商品の創出に向けて研究開発に研鑽を重ねてきた。2004年、沖縄県が助成を行う「平成16年度バイオベンチャー企業研究開発費補助金制度」に採択され、将来のペプチド関連物質製造工場の設立も視野に入れて沖縄ラボラトリーを設立した。「なぜ沖縄に？」という質問をこの半年間、方々から浴びせられた。筆者は

東京生まれの東京育ちである。その上、雪山登攀とスキーを愛し、学生時代は年間70日以上を山で過ごしてきた。したがって、「岩と雪山」と「海・暖かいところ」とは正反対な好みを知人はよく知っているためである。筆者は文部科学省ミレニアムプロジェクトに採択された研究テーマの提案者、かつ研究代表者であり、成果の発表で文部科学省に出入りしていたためか、2003年秋、名護市ブセナで行われた大学院大学設立記念行事に呼ばれ、10年ぶりに沖縄を訪れた。翌日の沖縄タイムスにこのシンポジウムの紹介記事が出たのだが、懇親会のカラー写真が付い

*沖縄県うるま市字州崎12-76-203

ており、その中央に筆者が写っていたのである。そこで「なぜ沖縄に？」という問いには「神（紙）のお告げ」と答えるしかない。従来からの京都本社ラボに加え、新しい沖縄ラボでは沖縄県出身者を中心に採用し、研究効率を上げるとともに、バイオサイエンス研究を通して、人材育成を含め、社会に貢献しようとする大義名分も果たしたい。

本年2月、ハイペップ沖縄ラボ設立を記念して、サイエンス・コンファレンスを開催した。筆者の共同研究者等を沖縄に招待し講演を賜り、多数の沖縄県の方にもご参加をいただいて大好評を得た。会のクロージングで琉球大学・屋教授にお言葉を賜ったのが縁で、本稿の執筆に至った。ハイペップ研究所の研究テーマを中心に最先端ペプチド科学の現状と将来について2回に分けて記述したい。

1. ハイペップ研究所

ハイペップ研究所は筆者によって2002年3月29日に設立登記された「生体の分子認識の応用」をめざすベンチャー企業である。筆者（創業者）はペプチド・タンパク質を中心に、上流から下流まで（天然物、化学合成、生物化学、構造解析、内分泌生理、免疫学）広い範囲で生体機能と認識を中心とする研究に携わってきた。タンパク質の一部であるペプチドは、生体内の認識による免疫応答、受容体を介する情報伝達など重要な役割を担っている認識部位の核である。生体内の分子認識の中心はタンパク質同士の相互作用であるが、よりミクロな観点で言えばペプチド同士の相互作用である。ペプチドは数億円/Kgの高付加価値品であり、グラムあたりではドラッグや貴金属よりも高価である。ベンチャー企業・ハイペップ研究所の特長は、自己創作の開発ネタを有し（他からの導入技術ではない）、創業者が独創的アイデアを持って自己資金で起業している点である。ライセンスを唯一の収入源とするような、最近のはやりの起業ではなく、もの作り（製造）を行う会社として発展させようとしており、我が国でしばしば見かける“バイオのブローカー”的企業ではない。また、創業時からランニングコストのための商品群を有しており、これらの商品は自社の研究開発に使用し適宜改良を行っている。その製品はHiPep Technology®を駆使したペプチド・タンパク質を中心とする生体機能と分子認識の応用研究に多用し

ている。さらに、化合物ライブラリの構築を通じて、その応用から受託研究、受託トレーニング、コンサルテーション、また受託による合成・精製・解析検定・探索・最適化等も行っている。独自の研究に必要な試薬・消耗品・書籍等も販売している。

2. ペプチドアレイによるプロテインチップの研究開発

独自の研究として現在最も注力している課題は、次世代バイオチップ、ペプチドアレイによるプロテイン検出用チップの開発である。^[1-3]

筆者らのコンセプト（図1）は一般に研究されている抗体によるプロテインチップとは異なり、1対1の相互作用の考えに基づいてはいないため、実際のタンパク質の相互作用により近いと考えている。われわれは、タンパク質とペプチドアレイの認識を各タンパク質に特徴的なバーコード模様を描き出させて可視化するフィンガープリント法を世界に先駆けて発明し、タンパク質よりも分子が小さいためにアフィニティが低いと考えられているペプチドを用いたアレイによるタンパク質の定性的・定量的解析基盤技術の確立に成功した。ペプチドの固相合成はコンビナトリアルケミストリのルーツであり、合成方法は確立されている。合成ペプチドは位置特異的に基板に固定化でき、有効な固定化量を任意に調節することが可能である。また、ペプチドはタンパク質よりも低分子でデザインしやすく、任意の位置に任意の標識や機能性分子団を結合できる（検出デザインにおけるフレキシビリティ）、また、DNAリコンビナントとは異なり、糖鎖や脂質、分子間距離の調節、環状化、非天然アミノ酸や微量検出用標識分子の自由な組み込み等が可能である。したがって研究ターゲットに応じたカスタムメイドのチップの製作が容易となる。抗体チップでは多数の抗体が必要であり、また、抗体の安定性・再現性・固定化量・固定化位置のバラツキ・交差反応性の問題、そして価格の問題等、実用性を阻む要因が多い。それに比べ、我々のコンセプトによるバイオチップは、固定化するライブラリの種類と数が遥かに少なく、マスキングに適している。すなわち、デザイン合成ペプチドアレイの大きな利点は安定品質のチップの工業生産が可能であるといえよう。さらに、繰り返しの使用が可能であり価格競争力が大きい。類

似の研究は国際的にもまだ見られず、この独自のコンセプトを日本発で世界に先駆けて実用化しようと奮闘しているところである。

タンパク質の機能単位構造をデザインし、化学合成した標識ペプチドをセンサー素子としてアレイ化し、タンパク質の同定・定量するための次世代プロテインチップを製造するのが当該研究課題の中心で

ある。沖縄ラボで行う主な研究は、高純度なアレイ用多種ペプチドの化学合成である。当該研究から生み出された製品は、分子識別のための次世代バイオチップ研究はもとより、診断や健康モニター、環境、食品検査など幅広い分野で利用できる。当該製品は社会に迅速・高効率・省エネ・低価格化をもたらす。そして、この効用を必要とする産業は広範であるた

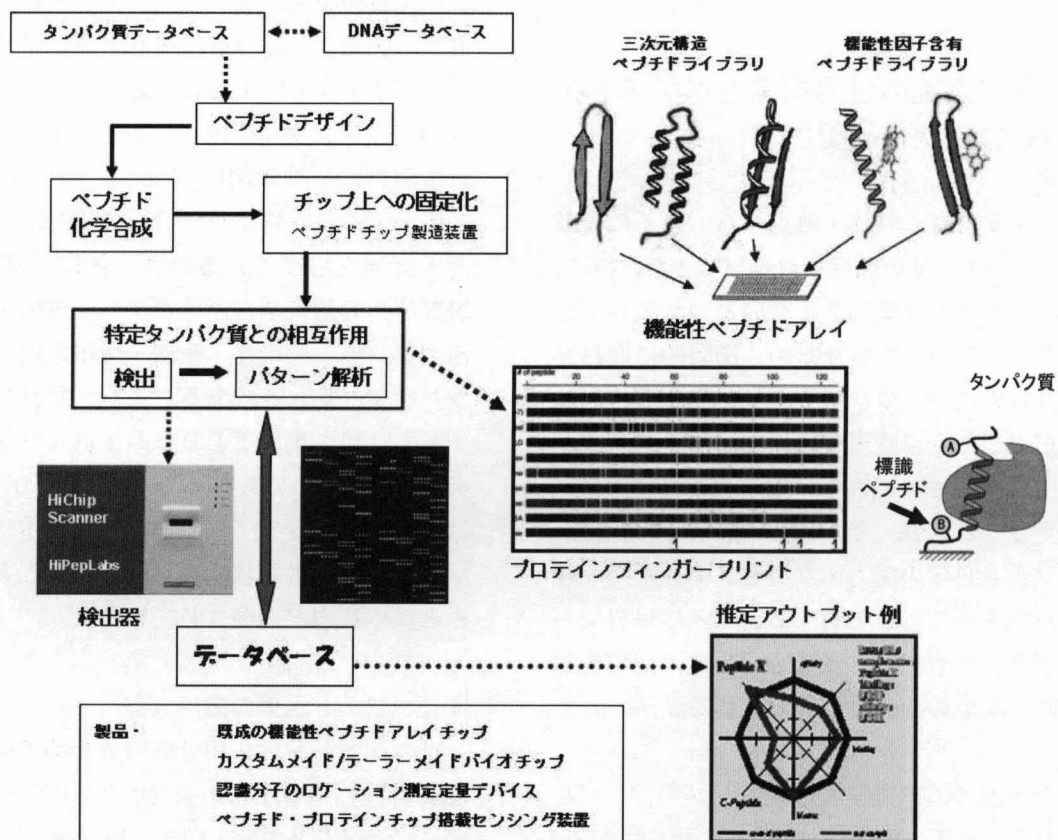


図1. 次世代バイオチップの開発コンセプト

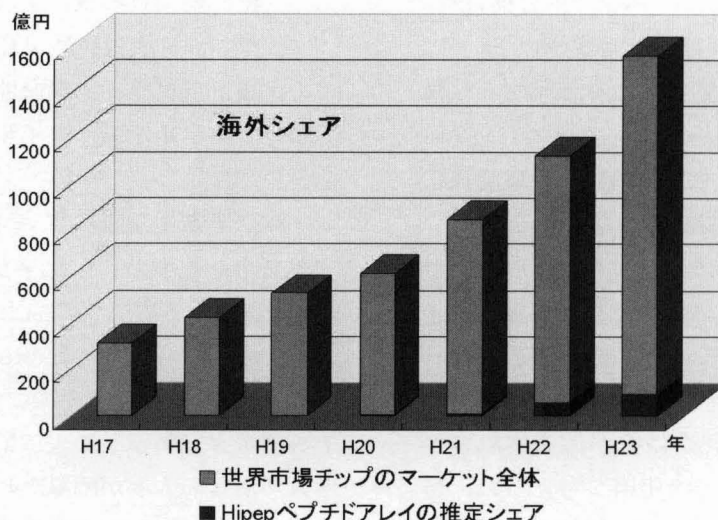


図2. プロテインチップの国際市場予測とハイペップ研究所の控えめなシェア予測

め、このような新規バイオチップを応用することは21世紀サイエンスのパラマウントである。社会的効果では新規産業規模の創出は極めて多岐にわたり、産業プロセスに大変革をもたらすことが期待できる。図2はプロテインチップの国際市場予測である。受託分析や周辺機器・ノウハウ・ライセンス料などを含まない筆者らによるチップの売り上げを控えめに予測した。

3. ペプチド創薬の世界市場とペプチド化学合成の現状・展望

(1) 背景

ペプチド医薬特有の制約・難点から、多くの製薬会社ではペプチド医薬の開発を放棄してきた。特に、我が国ではペプチドは薬にならないという誤った認識をする者が少なからず居たため、国際的に遅れを取った感否めない。コンビナトリアルケミストリのブームが去った今、欧米では再びペプチド合成が創薬の面でも重視されている。化学合成ペプチドが再評価を受けているが、大量生産の能力、すなわち、設備・ペプチド科学の能力・プロセス開発能力・検定のノウハウを全て揃って有するところは世界でも少ない。現在、40種以上の薬剤がFDAの認可を得て市販され、実際の治療に使われている。

(2) ペプチド医薬の研究開発増大

ペプチド創薬復活の理由は次の9点に集約される。
 ① ヒトゲノムプロジェクトからペプチド新規治療薬候補出現が続出している。すなわち、新規医薬品ターゲットが増大している。
 ② ペプチドは催奇性、毒性が無く、代謝性に優れている。
 ③ ペプチドは合成法、検定法がよく確立されておりライブラリ構築も容易である（構造活性相関をシステムチックに進めることができる）。
 ④ ペプチド研究全盛時代の特許が切れ始めた。
 ⑤ インシリコを中心として、構造活性相関の諸技術が格段に進歩した。したがって、内分泌的ペプチドを元に低分子化合物化へ分子設計をする手法が実用化している。
 ⑥ 代替投与ルート及び徐放製剤技術が開発されてきた。
 ⑦ 100kg～ton規模での効率的な製造技術が確立されつつある。
 ⑧ 様々な疾患領域での使用が考えられ、慢性・急性双方でも使用できる。
 ⑨ 外部委託が増大している（薬事法改正による）。

(3) ペプチド薬の市場規模と用途

総薬剤市場 3000億ドル（400兆円）のうちペプチド・タンパク質は11%を占める。この中で化学合成ペプチドは約3分の1であり、年間12%以上の増加を示してきた。ペプチドの商業的な用途は、基礎研究分野、試薬（生物学的・生理学的・薬理学的研究、その他）、抗体生産、標準物質、基質等の製造、タンパク質の精製、アフィニティー・カラムのリガンド等、創薬ツール（ペプチド・ライブラリ＝ドラッグ・デザイン用）、in-vivo検査薬（分泌機能検査・術前処置・X-線造影剤）、原薬（ホルモン療法・新規阻害剤・抑制剤）、そして、生体材料等きわめて広汎である。特にペプチドの新たな応用として最近の脚光を浴びているのは、新規X-線造影剤、疾患部位への治療薬送達ベクター、遺伝子治療、新規治療薬（癌・感染症・肥満・骨粗鬆症・炎症・アルツハイマー病）等である。また、材料としてのペプチドも注目を集めており、ハイベップ研究所の主研究テーマの一つである。ペプチド医薬の実用化のキーはデリバリーシステムであり、徐放ポリマー、リポゾームあるいは霧状化鼻粘膜投与など多くの専門技術とノウハウが開発されている。

(4) ペプチド医薬の応用分野

ペプチド医薬の応用分野はきわめて広汎である。

治療分野（下線は HiPep 研究所の主力テーマに関連）：

アレルギー・喘息、鎮痛剤、抗ウイルス剤、関節炎、脱毛症、カルシウム代謝、中枢神経、癌、心臓病、糖尿病、てんかん、胃腸炎、腫瘍、婦人科疾患、止血剤、免疫疾患、インポテンツ、失禁、感染症、炎症、肥満、眼科領域、ワクチン、虚血性疾患（血管新生）

診断分野：ホルモン、ウイルス、腫瘍イメージング

(5) ペプチド生産法

ペプチド生産法には化学合成（液相法、固相法、併用法）・天然物からの抽出精製・リコンビナント発現（yeast, bacteria, mammalian cell, transgenic animals）・セミ合成・エンザイム合成等があり、それぞれターゲットによって有用性が異なるが、通常天然からの入手が困難なヒト型ペプチドならびに非天然型アミノ酸による置換型（構造活性の研究から最適最大化させた化合物）などでは化学合成がき

わめて有利である。

創薬から臨床への実用化という観点では、合成のスケールアップと大量の精製法がキーテクノロジーである。精製法では各種クロマトグラフィー（イオン交換、逆相 HPLC、分子ふるい、分配、アフィニティ）による方法、向流分配、結晶化（通常保護ペプチド）、沈殿、抽出法（通常は中間体）、限外濾過などの手法が知られているが、現実的には、それぞれの物質により、これらを組み合わせることが重要である。筆者は1993年頃当時の島津製作所バイオ機器部で世界に先駆けて連続フロー型のラージスケール合成の開発を実施^[4]したが、当時の経営者の判断ミスで中断させられた。ペプチドの最終精製のストラテジーには、凍結乾燥、スプレイドライ、沈殿・結晶化等があり、いずれも多くノウハウから成り立つ重要なものである。ここでも、それぞれアミノ酸配列や化学合成のプロセスにより千差万別な手法が要求される。したがってプロセスの最適化は大きな利益をもたらす。

表1は市販中の合成ペプチドの推定需要の例であ

る。実際に100kg スケールから ton スケールが想定されている。表2は現在市販合成ペプチドの例である。

(6) 高効率な合成と検定、合成困難なペプチド

高効率合成という言葉は筆者らが1985年頃から使い始めた“highly efficient synthesis”の和語であり、合成品が純度において液相合成より劣るとされた固相ペプチド合成を改良して効率を向上させたという意味であった。高効率という定義を筆者は次のようにとらえている。①迅速な合成（Simultaneous Multiple Synthesis）：多種品目を同時に合成すればペプチド1種当たりの合成時間は短い。②メカニカルロスの少ない、マスリカバリーの高い合成。③高収量・高収率：反応性の高いアシル成分とクリーベージ（固相担体からペプチドを切断遊離させること）も含め副反応を最小に抑える。④安全性：試薬、装置の操作、廃液（排出量も含めた、危険性の少ない非目的物としての反応副生成物）。⑤低価格：装置・試薬、および合成のランニングコストにおいて

表1 市販中の合成ペプチドの推定需要の例

	売 上	生 産 量
ゴナドレリンアンタゴニスト	> 20億米ドル	150-200 kg
ACE 阻害剤	> 40億ドル	100 ton 以上
HIV プロテアーゼ阻害剤	> 15億ドル	200 ton 以上

表2 現在市販合成ペプチドの例

ペプチド名	構成アミノ酸数	生産量または需要
カルシトニン	32	10 kg/year
Leuprolide	9	20 kg/year
T-20 抗 HIV 薬 HIV membrane fusion inhibitor	36	500 kg ~1 ton /year (推定) (原料費 15000 US Dollar/kg)

有利であること。この高効率合成を実現するためには、操作性の良い優れた装置とともに、安定供給と優れた特質を有する高純度の側鎖保護アミノ酸誘導体、優れたリンカー、合成中の膨潤性、機械的強度に優れた特質を有する担体、反応性に優れた副反応の少ない縮合剤などが不可欠である。高効率合成を実行するために多くの試みがなされてきた。筆者も1985年以来、市販のいくつかのペプチド自動合成機の改良（ハード、ソフト両面）をはじめ、プロトコルやケミストリの研究を行い、1991年には今までの経験を生かして自前の装置 PSSM-8 を開発し高効率合成システムを構築した。機械デザインにおいて最も重要な点は、ロボットの動作中のクロスコンタミネーションのないこと、異物混入や使用する試薬カスの蓄積がないこと、効率の良い攪拌および試薬の輸送法等である。さらに、実際の生理活性ペプチド合成を通じて合成プロトコルを最適化し、ロボット動作のソフトウェア製作に生かした。この装置は研究用ペプチド合成のための装置としてそのフレキシビリティと経済性を含め理想的なシステムであると自負している。^[5-14]そして、この経験を活かし、かねてから提案していたコンビケム関連のロボットアームを用いる自動合成システム開発研究を平成10年度補正予算で、NEDO 委託にて実施した。^[15]現在では「高効率合成」という表現は、若干意味の異なる、「ハイスループット合成」という言葉に代わっている。

高効率ペプチド合成には、なおいくつかの問題点が残っている。ポストトランスレーションによる修飾（ホスホリル化、グリコシル化や複数のジスルフィド結合）ペプチドの調整には、自動合成装置の善し悪しとは直接関係なく、多くの知識・経験・技術などが要求される。ペプチドの合成しやすさ・難しさは、すべてそのアミノ酸の配列に依存している。ペプチドのバックボーンがβシートまたは、他の二次構造をとることで、分子間あるいは分子内に水素結合が生じ、これが立体障害となりアシル化またはNαの脱保護がされにくくなり、次の縮合反応が完全に進行しなくなるような配列がある。このようなシーケンス依存のコンフォメーションによるアシル成分の反応性の悪さを「難シーケンス」と呼ぶ。かつて筆者はこれを解決するために、繰り返しカップリングを行ったが、大した効果も出ず、試薬の無駄で

あったため、その後の高効率化において採用しなかった。反応温度を上げる試みもなされたが、副反応やラセミ化などの問題を残してきた。ラセミ化や Asp 残基のβ転移は合成中のみならず生体内でも時間経過とともに起こる現象であるため、これを完全に抑制することは困難である。デタージェントの添加といった反応溶媒の工夫、より反応性を高めた縮合剤の開発、難シーケンスのバックボーンにN-置換アミノ酸誘導体を用いる方法などが知られているが、煩雑な操作は自動合成では問題となる。筆者は多くの改良手法を駆使し、より強いβシートをとるヘキサペプチドの8回繰り返し、48残基のシルク関連ペプチドの合成を行った。また、最近、難シーケンスを含む HIV-V3ペプチドの合成で各種のより効率のよい手法を試行し検討を行った。^[16-18]

難シーケンスペプチドは合成のみならず、精製・検定も困難である。合成とともに、合成物の精製・検定は不可欠で多くのノウハウがあり、いい加減な検定がその先の生物化学的な研究の大きなブレーキとなるケースも多い。最近では、生体関連物質のイオン化技術の向上により質量分析の技術が進歩し、極めて微量な検定が実施できるようになった。^[19-20]例えば、MALDI-TOF を用いると数100 fmolでも検定できる場合が多く、MS/MS等の利用でさらに部分的な構造も推定できる。一方、質量分析の落とし穴は、“物質のイオン化され易さの違い”にあり、極めてイオン化されやすい、微量に存在する副反応物があたかも主成分のように検出される場合がある。また、それぞれのイオン化法、検出法によりその特徴は異なり、厳密で完全な検定となると豊富な知識と経験、そして異なる手法による装置の組み合わせが不可欠である。このことは分析全般にいえることであるが、一種の装置ですべてができることはなく、これらを組み合わせて用い、その結果を総合的に解読し判断できるのが研究者である。

筆者は穏和な条件でエドマン分解によるシスチンとジスルフィド結合の同定法を発表した。^[21-25]

最近、ジスルフィドはしばしば質量分析でも同定できるようになった。しかし、血清アルブミンは35個のシステインがあり、そのうち34個がジスルフィド結合で結ばれており、質量分析だけでは完全に決められなかった。筆者らはリコンビナント・ヒト血清アルブミンの17本のジスルフィドをエドマン・シー

ケンサーで完全に同定することに成功した。^[26]

筆者らはまた、数年前にエナンシヨマーラベリングの手法を用いる D/L アミノ酸分析装置を開発した。このキラル分離はジアステレオマー分離とは異なり、ラセミ化の検定での非天然アミノ酸やライブラリ構築のためのビルディングユニット各種、特に、キラルセンターが複数個所ある場合などに有用である。D/L 分析は最近のコンビナトリアルケミストリの普及により、また注目されている。^[27-28]

結 語

ゲノム情報の拡大と充実化に伴ってペプチドは重要な生体分子として再び脚光を浴びている。とりわけ、医薬への応用が再認識され、ヒトゲノム解明によるパーソナル医療という視点からも注目を浴びている。生体は特異性と選択性の高い、しかも省エネルギー型反応による分子同士の相互作用（認識）を用いて各種の情報伝達を行い、恒常性を維持している。その認識機構において中心となるのはペプチド・タンパク質同士の相互作用である。その機構は極めて特異的であり、分子の多様性がこれに対応している。分子認識を産業に応用するために提唱されているコンビナトリアルケミストリの技術はペプチド固相合成から始まった技術である。数多くの化合物を可能な限りの組み合わせで合成することは、その種類も天文学的な数となり、膨大になる原料費や人件費を考えると現実的ではない。そこでタンパク質データベースを活用したデザインペプチドが有用となる。ペプチドは生体機能の中核を成すが、代謝がよく比較的安全である。その上、高効率（迅速・高収率・高純度）合成法が確立されている。過去、ペプチドが薬にはならないという認識が広く行き渡ったが、これはペプチド医薬が多くの場合注射による投与しか方法が無く、いわゆるデリバリーの問題であった。しかし現在では、新しい投与方法も開発され、ペプチド薬として多くが市販され、実際の治療にも使われている。現在の医療分野でのペプチド薬の市場は200億米ドルを超えており、しかもこの数年ペプチド薬の需要は米国を中心に確実に伸びている。事実 ton スケールの製造も行われるようになった。薬剤のみならず材料への応用も含め、ペプチドは国際的に再評価されつつある。ハイペップ研究所ではこのペプチドを分子認識素子として産業へ応用するため

の研究を実施している。

今回は、ハイペップ研究所の独自技術である、合成ペプチドのコンビナトリアルライブラリと天然物ライブラリに関して記したい。本論文に記したペプチドアレイの研究は以下の科学研究開発補助金（提案・研究代表 軒原清史）の支援を受けている。ここに謝意を表す：平成12-14年度 科学技術庁（現文部科学省）ミレニアムプロジェクト、革新的な技術開発提案公募研究、平成16-18年度 沖縄県バイオベンチャー企業研究開発費補助金、平成16-17年度 産業技術実用化開発費助成事業（NEDO 産業技術実用化開発費補助事業）

参考文献

- [1] 軒原清史、三原久和、タンパク質・核酸・酵素、共立出版、47、626-632、2002.
- [2] 軒原清史、大山貴史、白井健二、米村耕一、富崎欣也、三原久和、高分子論文集、61、523-532、2004.
- [3] Nokihara, K., Ohyama, T., Usui, K., Yonemura, K., Takahashi, M. and Mihara, H., *Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Chemical Libraries 2004*, ed: Epton, R., Mayflower Scientific, UK, 83-88 (2004).
- [4] Nokihara, K., and Nakamura, S, *Peptides: Chemistry and Biology*, ed. R. S. Hodges, Escom Science Publishers BV, Leiden, The Netherlands, 68-70, 1994.
- [5] 軒原清史、島津評論、48、225-236、1991、ペプチド合成における合成品の検定の為のプロテイン・ペプチドシーケンサーの活用
- [6] Nokihara, K., Yamamoto, R., Hazama, M., Wakizawa, O., and Nakamura, S., *Innovation and Perspectives in Solid-Phase Synthesis 1992*, ed., Epton, R., Intercept Limited, Andover, UK, 445-448, 1992.
- [7] Nokihara, K., Yamamoto, R., Hazama, M., Wakizawa, O., Nakamura, S., and Yamaguchi, M., *Peptide Chemistry 1991*, ed., A. Suzuki, Protein Research Foundation, Osaka, 203-208, 1992.
- [8] 軒原清史、山本林太郎、狭間一、中村伸、

- 島津評論、**50**, 33-43, 1993.
- [9] 軒原清史、高分子学会誌 **43**, 611-615, 1994, ペプチド合成の新技术—高効率固相合成法の進歩
- [10] 軒原清史、有機合成化学協会誌、**52**, 347-358, 1994,
- [11] 安藤英治、軒原清史、島津評論、**53**, 207-214, 1996,
- [12] Nokihara, K., Nagawa, Y., Hong, S-P., and Nakanishi, H., *Letters in Peptide Science*, **4**, 141-146, 1997.,
- [13] 軒原清史、化学と生物、学会出版センター、**39**, 56-62, 2001.
- [14] 軒原清史、生体材料、**17**, 1-8, 1999. (日本バイオマテリアル学会誌、高分子刊行会出版)
- [15] Nokihara, K., *Innovations and Perspectives in Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Chemical Libraries 2002*, ed: Epton, R., Mayflower Scientific, UK. 61-66, 2002.
- [16] Nokihara, K., and Yasuhara, T., ed. Epton, R., *Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Chemical Libraries 1998*, Mayflower Scientific Ltd., Birmingham, UK, 105-110, 1999,
- [17] Nokihara, K., Yasuhara, T., Nakata, Y., and Wray, V., ed. Epton, R., *Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Chemical Libraries 2000*, Mayflower Scientific Ltd., Birmingham, UK, 23-28, 2001,
- [18] Nokihara, K., Shimizu, S., Pipkorn, R., Yasuhara, T., and Shioda, T., ed. Shioiri, T., *Peptide Science 2000*, The Japanese Peptide Society, Osaka, 13-16, 2001,
- [19] Nokihara, K., Yamaguchi, M., Ando, E., Kuriki, T., and Yokomizo, Y., *Peptide Chemistry 1995*, ed. N. Nishi, Protein Research Foundation Osaka, 65-68, 1996.
- [20] 山口実、軒原清史、島津評論、**53**, 43-53, 1996.
- [21] Nokihara, K., Morita, N., Yamaguchi, M., and Watanabe, T., *Peptide Chemistry 1990*, ed., Shimonishi, Y., Protein Research Foundation, Osaka, 159-164, 1991.
- [22] Nokihara, K., Morita, N., Yamaguchi, M., and Watanabe, T., *Anal. Lett.*, **25**, 513-533, 1992.
- [23] Kanaya, E., Ishihara, K., Tsunasawa, S., Nokihara, K., and Kikuchi, M., *Biochem. J.*, **292**, 469-476, 1993.
- [24] 森田直樹、軒原清史、島津評論、**50**, 61-68, 1993.
- [25] 山口実、軒原清史、島津評論、**52**, 17-24, 1995.
- [26] Ikegaya, K., Hirose, M., Ohmura, T., and Nokihara, K., *Anal. Chem.*, **69**, 1986-1991, 1997.
- [27] Gerhardt, J., Nokihara, K., and Yamamoto, R., *Peptides: Chemistry and Biology*, eds. Smith, J.A., and Rivier, J.E., Escom Science Publishers BV, Leiden, The Netherlands, 531-532, 1992.
- [28] Nokihara, K., and Gerhardt, J., *Chirality*, **13**, 431-434, 2001.

著者:

軒原清史 (薬学博士)

プロフィール

株式会社ハイペップ研究所

代表取締役兼最高科学責任者

1971年東京農工大学 工学部 工業化学科卒業後、1973年ドイツ・アーヘン工科大学 (留学)、ドイツ羊毛研究所・インスリン・ペプチド研究部門研究員を経て、1979年から県立静岡薬科大学薬学部 (現、県立静岡大学) 教官、1985年ドイツ政府の招聘により再び渡独、ハイデルベルグ大学医学部講師・客員教授、GBF-ドイツ国立バイオテクノロジー研究所研究員、1990年から(株)島津製作所、バイオ機器部研究開発担当・専門部長を経て、組織改編により、1994年からライフサイエンスセンター長・兼、中央研究所主幹研究員 (部長研究員) 1996年から技術推進部専門部長として(株)島津総合科学研究所設立準備、1997年(株)島津総合科学研究所を設立、主席研究員として出向、2002年(株)島津製作所退職、株式会社ハイペップ研究所を設立、現在に至る。

主な兼任公職：東京農工大学工学部客員教授、東京都神経科学総合研究所非常勤研究員 (神経生化学研

究部門)、(財)バイオインダストリー協会コンビケム調査委員会委員、(財)化学技術戦略推進機構調査研究委員会委員、九州工業大学非常勤講師、2002年～現在、南京医科大学客座教授(中国江蘇省人材育成・研究プロジェクト指導教官)、

研究業績：原著論文約200編、総説約40編、取得・申請中の特許約100件

2003年 財団法人中小企業ベンチャー振興基金取得

2004年 UFJ ニューフロンティア企業育成基金取得、第5回バイオビジネスコンペ優秀賞受賞

主な専門分野：ペプチド科学、タンパク質科学、コンビナトリアルケミストリ、内分泌化学、免疫化学、バイオサイエンス研究機器開発

(本稿で用いられた用語)

固相合成法：従来の溶液と溶液とを混合させて化学反応を行うのではなく、不溶性樹脂(ポリマービーズ)の上に化学種(分子)を結合させていく化学合成法を固相法という。この方法では、中間のプロセスで中間体をいちいち精製せず、樹脂を洗浄するだけで次の反応を行い、迅速に合成を進めることができるという利点があるとともに、各ステップの反応が100%進まない場合はステップごとに非目的物の

生成の可能性もある。

コンビナトリアルケミストリ：分子の多様性に基づく創薬や新しい機能分子の設計の技術である。この技術は特異性の高い機能性分子を系統的に高確率で創製するための革新的な手法とされている。きわめて多くの分子種からなる化合物の集団をケミカルライブラリという。ビルディングユニットとなる分子種をつなげていくことで、すなわち組み合わせにより、多種多様の分子が創製できる。コンビナトリアルケミストリ技術はライブラリを構築する技術、目的とする機能を有する分子種をこの集団の中から高選択的に選び出す技術、および、その候補となる分子を基に機能を最適化する技術からなる。

ペプチドライブラリ：極めて多種類の分子種の集合体をライブラリという。特異性の高い機能分子種を高い確率で見出すために効率化、特に迅速性を目指しライブラリが構築される。ライブラリの概念はペプチドの多種品目同時迅速固相合成から生み出され、固相法の原理を用いる有機合成に展開されている。ペプチドの構成ユニットはアミノ酸であり、天然には20種類のアミノ酸がある。このアミノ酸を保護基の選択によって順次繋げていくことで極めて多種の多様性に富んだ分子を構築することができる。