

次世代医療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業  
糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業 中間評価報告書

研究開発課題名	糖鎖構造の可変を可能にする糖タンパク質の精密半化学合成とその品質分析技術の開発
代表機関名	大阪大学
研究開発代表者名	梶原康宏
全研究開発機関	平成28年度～平成32年度（予定）

### 1. 研究開発概要

均一な構造の高純度ヒト型糖鎖をもつ糖タンパク質製剤の実用的合成法を目指す。糖鎖は鶏卵より 100g 以上容易に得ることが可能になっている。そこで、糖鎖が結合している糖ペプチド部位は化学合成により調製し、糖鎖が結合していないところは大腸菌で発現し、化学的にその N 末端、C 末端を活性化する化学変換法を検討し、研究室レベルで数百ミリグラム程度の糖タンパク質が容易に合成できる方法の確立を目指す。

また、均一な構造の高純度ヒト型糖鎖をもつ糖タンパク質製剤の品質管理法を確立することとして、質量分析装置をもちいたタンパク質部位の構造変化ならびに糖鎖構造の分解を追跡する方法を検討する。

### 2. 研究開発成果

糖鎖アスパラギンをペプチドに組み込む新規法を確立することができ、従来高コストであった糖ペプチド固相合成法の問題点を大幅に解決することができた。また、発現した長鎖ペプチドの N 末端、C 末端を化学的、酵素的に処理することでペプチド同士を連結することを可能にした。現在、糖タンパク質製剤の全長の合成、フォールディング等の簡便な方法の開発に着手している。

質量分析を利用する重水素置換法 (HDX) により、天然型、ミスフォールド型糖タンパク質の構造が区別できることを明らかにした。今後は合成した糖タンパク質製剤の品質管理に応用する検討を開始する。

### 3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は優れている。

有機合成法と大腸菌によるペプチド発現法を組み合わせた半合成法で高純度ヒト型糖鎖をもつ糖タンパク質製剤の製造に目処を立てた。特に、発現により調製したアミノ酸 50 残基以上のペプチドを、他のペプチドと自在に連結するための方法を確立できたことは大きな成果である。今後は、糖蛋白質製剤に関する全合成の実施例を増やすとともに本手法を用いる創薬上の優位性（例：コスト、規制）の明確化を期待する。