

## アジド部位を有するヒトインスリンアナログを前駆体とした新規持効型インスリン製剤の開発

(東海大理化<sup>1</sup>, 東海大先進生命研<sup>2</sup>) ○高橋 莉奈<sup>1</sup>・荒井 堅太<sup>1,2</sup>

Development of novel long-acting insulin formulations using a human insulin analogue with an azido moiety as a precursor. (<sup>1</sup>*Department of Chemistry, School of Science, Tokai University,* <sup>2</sup>*Institute of Advanced Biosciences, Tokai University*) ○Rikana Takahashi,<sup>1</sup> Kenta Arai<sup>1,2</sup>

Diabetes is a disease, which causes chronically high level of the blood glucose level, and the number of patients is increasing. Insulin, which is a peptide hormone having a hypoglycemic effect, composed by two different polypeptide chains (A- and B-chains) that are linked via two disulfide (SS) bonds with each other. This study aims to develop a novel long-acting insulin formulation that supplements *in vivo* basic insulin secretion. Insulin must be dispersed as the monomeric state in the blood to exert its hypoglycemic effect. Utilizing this property, we attempted to design and synthesize a new biomolecule-conjugated insulin that gradually disperses the monomer in the subcutaneous or bloodstream after administration.

Here, an insulin analog (**1**) with a methanethiosulfonic acid moiety, which can reversibly form a complex via SS linkage with the biomolecular thiol compounds (RSH) such as glutathione and serum albumin, were synthesized. First, A- and B-chains were prepared by a general solid-phase peptide synthesis method, and the obtained peptides were subsequently coupled by two-chain folding as per our previous method<sup>1)</sup> to yield a precursor (**1a**). Currently, to obtain complexes with RSH's, preparation of **1** is under conducting. In this presentation, we will discuss the details of the synthetic methods and the biological activity of the insulins.

**Keywords :** *Insulin; Folding; Click Reaction; Disulfide Bond; Drug Discovery*

糖尿病は血糖値が慢性的に高くなる病気であり、患者数は年々増加している。インスリンは、血糖降下作用を有するペプチドホルモンであり、異なる二本のポリペプチド鎖 (A 鎖・B 鎖) がジスルフィド (SS) 結合でリンクした構造をもつ。本研究では、生体内のインスリン基礎分泌を補う新たな持効型インスリン製剤の開発を目指した。インスリンは、血液中に単量体として分散することで血糖降下作用を発現する。この特性を利用し、インスリン単量体をあらかじめ生体分子に結合させ、投与後の皮下あるいは血中で徐々にモノマーが分散されるような新規製剤をデザイン、合成した。

グルタチオンや血清アルブミンなどの生体チオール分子 (RSH) と SS 結合を介して可逆的に複合体を形成し得るメタンチオスルホン酸部位を有するインスリンアナログ (**1**) の合成を目指した。一般的な固相ペプチド合成法によって A 鎖および B 鎖を調製し、続けて以前の我々の手法<sup>1)</sup>によって 2 本のペプチド鎖をフォールディングさせ、前駆体となる **1a** を合成した。現在、RSH との複合体形成反応を行うべく、クリック反応を経由した **1** の調製を実施している。ポスター発表では、合成方法の詳細ならびにアナログ分子の薬理作用に関する詳細を議論する。

1) K. Arai, *et al*, *Commun. Chem.* **2018**, *1*, Article number: 26.

