

強者の戦略

『東大化学'25』固相ペプチド合成法 — 2025 年 第 3 問

研伸館で理科を担当している森上総です。ご縁があり、『入試問題で味わう 東大化学』（オーム社）の共著者として執筆に携わりました。

ときどき、生徒から「東京大学志望なのですが、先生の本は読んでおいた方がいいですか？」と聞かれます。拙著は、東大の化学の問題を通して、化学史や環境問題、最新の技術などに関心をもってもらうための読み物です。

そのため、高 1・高 2 生には「少し難しいところもあるけど、ぜひ読んでみて」と勧めています。一方で、高 3 生には「合格してから読んでも面白いよ」と答えることが多いですね。残念ですが(?)、高 3 生は問題集や過去問での練習を優先してください。

今年の春、弊社のブログの担当職員に、「森さん、書籍出版後も東大の化学で『これは解説したいな』と思うような出題はありましたか」とおもむろに聞かれました。東大の問題は、もちろん知識や思考力を測るために作られています。深く読み解くと、その背後にある科学史や社会とのつながりが見えてきます。「いくらでもあります」という趣旨のことを答えたところ、間髪を入れずに「では、その問題を『強者の戦略』の記事として書いてください。よろしくお願いします」と退路を断たれてしまい、この記事の執筆するに至りました。

さて、東大の化学ですが、2025 年度入試では出題形式が大きく変わりました。

2024 年までは大問 3 問構成で、各大問が I と II の中間に分かれ、それぞれに小問が 5 題前後ありました。中間ごとに内容がまったく異なっており、つまり 1 年に 6 つのテーマが出題されていたことになります。

2025 年は大問 3 問構成という点は同じでしたが、中間の区分がなくなり、大問 1 問あたりの小問数は 10 題ほどに増えました。解答する小問数は大きく変わらないものの、導出過程を書かせる問題や論述形式の問題が増え、解答に時間を要する傾向が見られました。また、出題テーマが 3 つに絞られたため、苦手分野を後回しにするような戦略も取りにくくなっています。来年度も同様の形式になるかは分かりませんが、どのような出題でも対応できる力を養っておくことが重要でしょう。

今年も例年どおり、「面白い問題揃い」の東大化学でした。ただ、出題形式の変更により、1 テーマあたりの情報量も設問数も増えています。全問を詳しく解説すると、読み物としてはかなり重くなってしまいます。

そこで今回は、問題の解法解説そのものは過去問題集などに譲り、特に興味を惹かれた部分と、それに関連する設問に絞って取り上げたいと思います。テーマは、2025 年第 3 問「固相ペプチド合成法」です。

次の文章を読み、問ア～ケに答えよ。なお、アミノ酸やペプチドの構造式は、それぞれのアミノ基、N 末端を左側に置いて描くこと。特に指示がない限り、官能基の電離状態を考えなくてよい。

ペプチドは、構成要素となる複数のアミノ酸の間でアミノ基とカルボキシ基が脱水縮合してできた化合物で、鎖状のペプチドは、図 3-1(a)に示すとおり N 末端と C 末端をもつ。図 3-1(b)に示す α -アミノ酸においては、側鎖(R)が水素以外の場合、①L 型と D 型の鏡像異性体が存在する。

ペプチドは、脱水縮合を促進する試薬である「縮合剤」を用い、複数のアミノ酸を脱水縮合することで化学合成できる。②アミノ酸は分子内にアミノ基とカルボキシ基を両方もつため、目的のペプチドを高い効率で合成するためには、これらの官能基の反応性を適切に制御することが重要である。有機化学では、反応性の高い官能基を反応性の低い官能基に変換しておくことを「保護」といい、この目的に使用する原子団(基)を「保護基」という。また、保護基を適切な反応によって除去し、反応性の高いもとの官能基に戻すことを「脱保護」という。③ペプチドの合成では、ペプチドの化学構造や脱水縮合の条件を考慮し、適切な保護基を選択する必要がある。

ペプチドの合成法には、全ての反応を均一な溶液中で行う「液相合成法」と、不溶性の合成樹脂の細粒(樹脂ビーズ)上で反応を行う「固相合成法」がある。④固相合成法を用いると、数十個以上のアミノ酸が結合したポリペプチドの簡便な合成が可能になる。これにより生命科学研究や医薬品開発が飛躍的に進歩した。

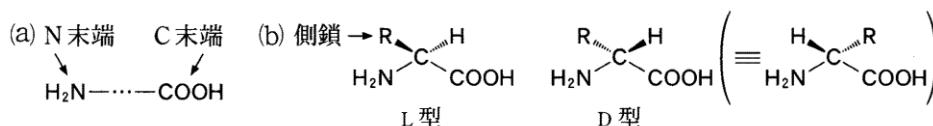


図 3-1 ペプチドの N 末端・C 末端の定義と、 α -アミノ酸の構造

(a)ペプチドの N 末端と C 末端の定義。(b)L 型と D 型 α -アミノ酸の一般的構造。図の破線—くさび型表記では、破線で表される結合(↗)が紙面奥側に、くさびで表される結合(↘)が紙面手前側に出ていることを表す。なお、紙面奥側、手前側の結合を左右どちらに表記しても同じ構造を表す。

表 3-1 本問に関連する α -アミノ酸の名称、側鎖(R)の構造、分子量

名 称	側鎖(R)の構造	分子量	名 称	側鎖(R)の構造	分子量
グリシン	—H	75	リシン	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —NH ₂	146
アラニン	—CH ₃	89	グルタミン酸	—CH ₂ —CH ₂ —COOH	147
セリン	—CH ₂ —OH	105	メチオニン	—CH ₂ —CH ₂ —S—CH ₃	149
システイン	—CH ₂ —SH	121	アルギニン	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —NH—C(=NH)—NH ₂	174
アスパラギン酸	—CH ₂ —COOH	133	チロシン	—CH ₂ —  —OH	181

強者の戦略

お分かりのとおり，今回のテーマはアミノ酸と，アミノ酸どうしの脱水縮合によって生じるペプチドです。リード文の第2段落，すなわち下線部③までに関連して，設問ア～カが出題されていました。この記事では詳細は割愛しますが，いくつか注目すべき設問を取り上げて概説します。

設問イは，提示された実験結果からテトラペプチド中のアミノ酸配列を決定する問題でした。こうした出題自体は大学入試では珍しくありませんが，今回は解答が一意に定まらない点が特徴的でした。妥当と考えられる配列であれば，いずれも正答とみなされたと推察されますが，受験生の多くが解答に際し苦慮したのではないのでしょうか。

また，リード文中に登場する「保護」「保護基」「脱保護」に関する出題が設問エ～カでした。「保護」の考え方にこの問題で初めて触れた受験生も多かったと思われますが，落ち着いて内容を読み取り，論理的に分析すれば十分に対応可能な，いかにも東大らしい設問でした。

キ 下線部④に関して，固相合成法の概略を図3-4および図3-5に示す。目的のペプチドを高い純度で合成するためには，液相合成法，固相合成法いずれの場合も，各工程において未反応の保護されたアミノ酸や縮合剤由来の不要な生成物などを除く精製操作が必要である。液相合成法では，カラムクロマトグラフィーなどの煩雑な精製操作が必要であるが，固相合成法では精製操作を大幅に簡略化できる。固相合成法においてどのような実験操作を行うと，不要な化合物を効率的に除去できるか，簡潔に説明せよ。

強者の戦略

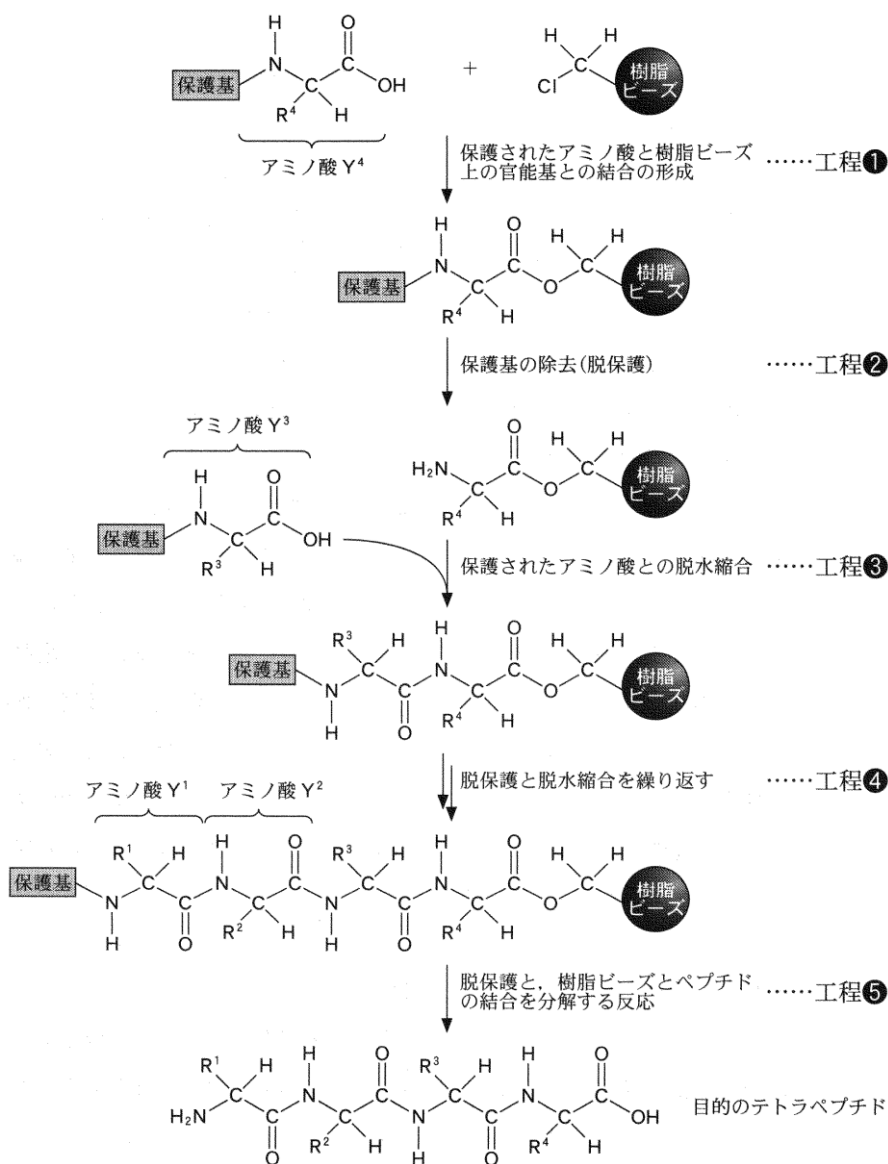


図3-4 テトラペプチドを例としたペプチド固相合成の手順

保護されたアミノ酸 Y¹~Y⁴ を用いて、樹脂ビーズ上でペプチド鎖を N 末端方向に伸長させ、最後に脱保護、および樹脂ビーズ上の官能基とペプチドの間の結合を分解する反応を行うことで、目的のペプチドが得られる。樹脂ビーズには多数のペプチド鎖が結合しているが、図では簡略化のため、そのうちの 1 本のペプチド鎖のみが描かれている。

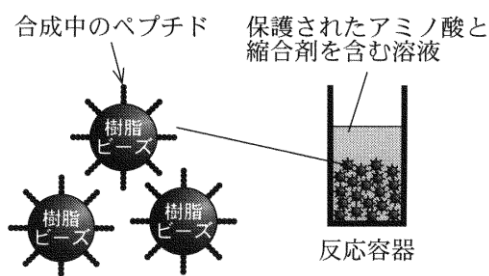


図3-5 ペプチド固相合成中の反応容器の様子

強者の戦略

設問キは、ペプチドの合成法に関する考察問題です。「液相合成法では、カラムクロマトグラフィーなどの煩雑な精製操作が必要である」と述べられていますので、「固相合成法ではカラムクロマトグラフィーを必要とせず、これに相当する操作が別の方法で行えるのだろう」と推察できれば、適切に解答できます。図 3-4 は次の設問クの解答に必要ですが、本問の理解には関係ありません。

とはいえ、カラムクロマトグラフィーがどのような操作で、何を目的としているかを理解していなければ、当て推量で答えるしかなくなります。カラムクロマトグラフィーでは、円筒状の容器（カラム）に「固定相」と呼ばれる充填剤を詰め、その中で「移動相」と呼ばれる溶液を流します。溶液中の各成分は、固定相への吸着のされやすさに差があるため、カラムを通過する速度が異なります。この違いを利用して混合物を分離するのがカラムクロマトグラフィーです。

すなわち、カラムクロマトグラフィーは溶媒に溶解する物質どうしを、その性質の違いによって分離する操作です。液相合成法では、反応物も生成物であるペプチドもすべて溶媒に溶けているため、未反応のアミノ酸などを分離・除去する際にこの操作が必要になります。

ここまで理解できていれば、固相合成法でカラムクロマトグラフィーが不要な理由も明らかです。固相合成法では、合成途中のペプチドが不溶性の樹脂ビーズに結合しています。つまり、液相合成法とは異なり、ペプチドは溶媒に溶けていません。これは図 3-5 からも見えてとれます。

このように、溶媒に不溶な物質（ビーズ）と、溶媒に溶解しやすい物質（未反応アミノ酸や副生成物）の混合物を分離するには、ろ過を行えばよいのです。もっとも、ろ過だけでは未反応アミノ酸などがビーズ表面に付着している可能性があるため、（答）「ろ過によって未反応アミノ酸や縮合剤などを除き、ろ紙上に残ったビーズを適切な溶媒で洗浄する。」とすればよいでしょう。

この固相ペプチド合成法は、1963 年にアメリカの化学者ロバート・メリフィールドによって発表されました。先述のように、液相合成法では「溶液中の中間体を単離する」という操作が必要でしたが、固相合成法ではこれが不要になりました。その結果、反応効率が大幅に向上しただけでなく、繰り返し工程を自動化しやすいという利点も生まれました。後に自動ペプチド合成装置も開発されましたが、その基盤となっているのがこの固相合成法です。

固相合成法の登場により、任意のアミノ酸配列をもつペプチドを高純度で得ることが可能になり、医薬品開発にも大きな影響を与えました。インスリン類似ペプチドや各種ホルモンがこの手法を応用して合成されています。メリフィールドは「固相反応によるペプチド化学合成法の開発」により、1984 年にノーベル化学賞を受賞しました。

ク 図 3-4 にしたがって、それぞれ適切に保護されたグリシン，D 型アスパラギン酸，D 型リシン，L 型チロシンを順に用い，ペプチド Z を得た。Z を水酸化ナトリウム水溶液中に溶解させた際，最も多く存在する Z のイオンの構造式を，官能基の電離状態を考慮して描け。なお，図 3-6 に示したペプチドの部分構造を描き写し，図 3-1(b)も参考にしながら，破線—くさび型表記を用いて，必要な構造を描き加えて完成させよ。アミド結合の NH は電離せず，アミノ酸側鎖はペプチド合成時に反応に関与しないものとする。また，水酸化ナトリウム水溶液中でペプチド結合は安定に存在し，不斉炭素原子に結合した原子および原子団(基)の立体的な配置は変化しないものとする。

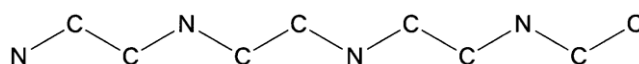
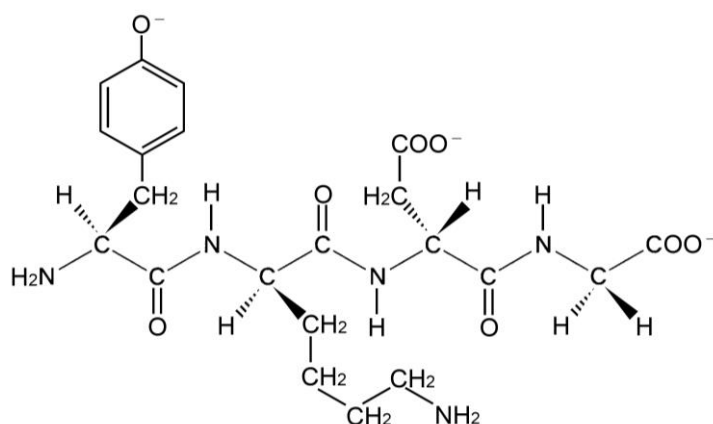


図 3-6 解答用紙に描き写すペプチドの部分構造

設問クを解く際には，設問キの図 3-4 の内容を参照する必要があります。図 3-4 からは，生成するペプチドが「使用したアミノ酸をカルボキシ末端側から順に結合されていく」形で合成されることが読み取れます。したがって，アミノ末端から順に L 型チロシン，D 型リシン，D 型アスパラギン酸，グリシンが結合したテトラペプチドの構造式を示せばよいことになります。ただし，本問では「水酸化ナトリウム水溶液中」での状態を問われています。したがって，カルボキシ基およびフェノール性ヒドロキシ基はいずれも水素イオンを失っており，解離した形で表す必要があります。

アミノ酸の L 型・D 型の立体配置や，各アミノ酸の側鎖構造は図 3-1 および表 3-1 に示されています。この設問では，単なる知識よりも思考力と読解力を試す意図が明確です。しかし，解答に必要な情報がリード文・設問キ・図 3-4 などに分散しているため，それらを整理・統合する情報処理能力も同時に問われているといえます。

(答)

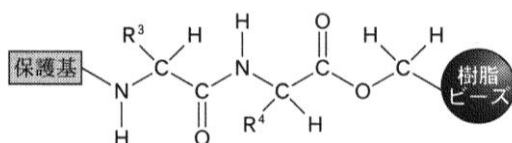


強者の戦略

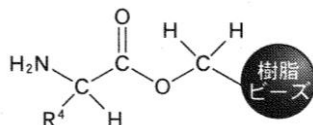
ケ 図 3-4 に示す固相合成の途中で、保護されたアミノ酸 Y^3 の脱水縮合(工程③)の実験操作が終わり、ペプチドの N 末端の脱保護を行う前に、樹脂ビーズを一部小分けにした。この小分けした樹脂ビーズをニンヒドリン溶液に浸し加熱したところ、青紫色を呈した。この結果を踏まえ、目的のテトラペプチドを高い収量で得るために、次に行うべき適切な実験操作を、理由とともに簡潔に述べよ。なお、保護基が脱保護の反応条件以外で除去されることはなく、ペプチド中のアミノ酸側鎖の影響は考慮しないものとする。

ニンヒドリンを「アミノ酸やペプチドの検出剤」としてしか認識していなければ、本問に正しく解答するのは難しいでしょう。ニンヒドリンは第一級アミノ基，すなわち $-NH_2$ と反応して紫色を呈します。したがって、設問ケで示された実験結果からは、工程③を終えた時点でアミノ基が残存していたことが分かります。

さて、工程③を終えた後、樹脂ビーズに結合したペプチド鎖は、反応が完全に進行していれば図 3-4 より、以下の構造になっているはずです。



この構造には第一級アミノ基は存在しません。すなわち、ニンヒドリン反応で青紫色が現れたということは、工程③の反応が一部不完全であり、次のような、工程②の終了時点のアミノ基をもつ構造が残っていたと考えられます。



この状態で次の工程④に進むと、ペプチド鎖に本来組み込まれるべきアミノ酸 Y^3 が一部欠落した生成物が混ざり、目的とするテトラペプチドの収率が低下します。したがって、目的物を高い収率で得るためには、ニンヒドリン反応が陰性になるまで工程③を繰り返す必要があります。なお、小分けにした樹脂ビーズは「反応の進行を確認するための標本」ですので、再反応は残りの樹脂ビーズに対して行うことになります。

(答) ニンヒドリン反応で紫色を呈したことから、アミノ基が存在することが分かる。したがって、工程③の反応が不完全であったと判断し、樹脂ビーズに対して再び工程③を行う。その後、再び樹脂ビーズを小分けにしニンヒドリン反応を行い、陰性であることを確認する。

強者の戦略

本問のように、現在も利用されている実際の科学技術に通じるテーマを扱う出題は、東大化学ではしばしば見られます。また、ノーベル賞級の研究成果を題材とする出題も多く、化学史や研究の本質に目を向けさせる意図が感じられます。拙著『東大化学』でも、1904年にノーベル賞を受賞したレイリーとラムゼーによるアルゴンの発見や、1987年のノーベル化学賞を受けたペダーセンによるクラウンエーテルの発見など、歴史的意義のある研究を題材にした問題を取り上げ、背景と化学的本質を解説しました。

東大の化学の問題は、単なる「入試対策としての化学」ではなく、「高校化学という枠を超えて、科学の考え方そのものを学ばせる教材」としての完成度が際立っています。どの設問も、

- ・ 基礎的原理をどれだけ正確に理解しているか
- ・ 問題文を丁寧に読み、必要な情報を適切に整理できるか
- ・ 限られた時間内に論理的な解答を構築できるか

といった、本質的な力を問う構成になっています。

本問もまさにその典型例でした。例えば、設問ケは「ニンヒドリン反応を知っているか」という知識問題にとどまらず、「その反応をどう使って実験の進行を判断するか」という思考の過程を問うものでした。こうした良問に触れることは、東大志望者に限らず、化学を本質的に理解したいすべての受験生にとって得るものが大きいでしょう。

ぜひ、東大化学の問題を「難問」ではなく、「発想を育てる教材」として味わってもらいたいと思います。

《この記事における解答は東京大学が公表したものではありません》