

交叉しているという念の入りようである。さらにもう一つの特徴はデヒドロアミノ酸が3残基含まれていることである。一方、サブチリンもアミノ酸組成はかなり異なるが、構造的にはナイシンと同様の環状骨格を有している。また両者はほぼ同様の生理活性を示すが、サブチリンが食品保存料として用いられたという報告はない。いずれにせよこれらランチオンペプチドは、あまりにも複雑な構造をしていたために、その有機化学的研究は十分行われず、ペプチド化学者の合成対象から除かれていた。

1. ナイシンの合成研究

1979年我々の研究室で、ペプチド鎖中に組み込んだ α, β -ジアミノプロピオン酸残基をHofmann反応でデヒドロアラニン残基に変換する新しい方法が開発され¹⁾(図2)、これを適当な

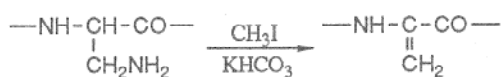


図2. Hofmann 反応によるデヒドロアラニン合成法。

天然物の合成に適用したいと考えていた。その格好の相手としてナイシンが選ばれたわけである。これは取りもなおさずランチオンペプチド合成に着手するということでもあった。もちろん通常のペプチド合成戦略に従えば、ランチオンを含むペプチドを調製して最後に環化すればよいが、そのためには原料アミノ酸としてのランチオンおよびメチルランチオンの調製という難問があった。そこで我々は全く別の角度からランチオンペプチドを合成することにし、種々検討の結果、シスチンペプチドから $\text{P}(\text{Et}_2\text{N})_3$ による脱硫反応を用いてランチオンペプチドに導く新しい方法を確立することが出来た²⁾(図3)。特にこの方法では3-メチルシステイン(図3, $\text{R}=\text{CH}_3$)とシステインの組み合わせの場合、反応は図に示す方向に一方向的に進行し、前者の3位炭素の立体配置が完全に保持されることが分かり、ナイシン合成の基本的問題は解決した。あとは用いる各アミノ酸の保護基の選択、反応条件など実際的に検討すべきことは多くあったものの、AからEまでの環状部を中心に全体を5つのブロックに分け、それ

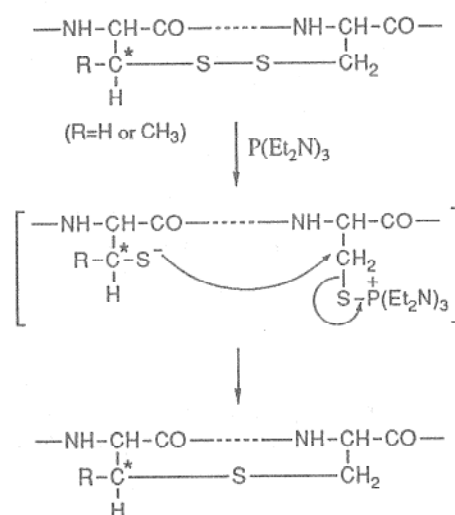


図3. 脱硫反応によるランチオンペプチド合成法。R = CH_3 の場合、*印炭素の立体配置は保持される。

それを調製後いわゆるフラグメント縮合でつなぎ、1987年ナイシンの全合成に成功した³⁾

2. 新しいランチオンペプチド—アンコベニンとランチオペプチン

ナイシンの合成研究を進めている途中の1983年に、富士レビオ研究所のグループにより、放線菌の一種が産生する新しいアンジオテンシンI変換酵素阻害剤アンコベニンが単離され、その構造決定を依頼された。まもなくアンコベニンがランチオンペプチドの一種と分かり、研究の不思議な縁を感じた。その構造は化学的、酵素的、クロマト的手法を駆使して1985年7月のように決定された⁴⁾(図4および図5b)。アンコ

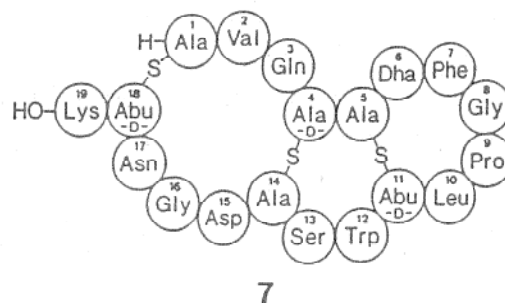


図4. アンコベニンの構造。

ベニンはナイシンより小さな分子であるが、3種の環状部が連続してつながっており、合成的にはむしろより困難が予想される。

我々がアンコベニンの構造を決めてしばらく

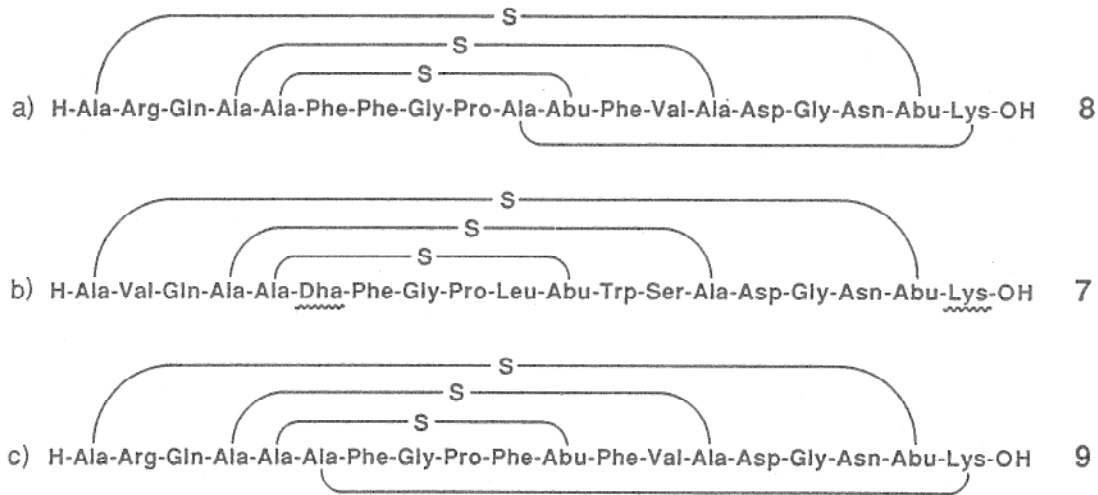


図5. Ro 09-0198 (8) (Kessler 式) とランチオペプチン (9) の構造およびアンコベニン (7) の構造との比較。

した頃、西ドイツのKessler らにより免疫賦活活性を有するランチオニンペプチドRo 09-0198 (8) の構造が、NMR 解析のみに基づいて決定された⁵⁾ (図5 a)。興味あることにこのペプチドはアミノ酸組成がアンコベニンと少し異なるものの、両者のスルフィド橋の位置は全く同じであった。しかしRo 09-0198は新たにリジノアラニン残基を介してもう一つの環状部を形成している、一段と複雑な構造の化合物であった。翌年ブリストル・マイヤーズ研究所のグループにより単純ヘルペスウイルスに活性を示す新しいランチオニンペプチドが単離され、ランチオペプチン (9) (図5 c) と命名された。ちょうどナイシンの合成を終えていたところへその構造決定を依頼された我々は、それまでの経験を生かし半年ほどでランチオペプチンの構造を決めることができた⁶⁾。その結果ランチオペプチンとアンコベニンの構造が極めて似ていることに驚いた。すなわち両者のスルフィド橋の位置が同じであるばかりでなく、ランチオペプチン中のリジノアラニン残基の位置が、アンコベニン中のデヒドロアラニンとリジン残基の位置に符合するという事実であった。このことはリジンのε-アミノ基がデヒドロアラニンに付加してリジノアラニンが生成するという生合成機構を考慮すると、ますます興味深く思われる。

さてランチオペプチンの構造が明らかになると、当然Ro 09-0198の構造と比較されることになる。両者は異なる生理活性を指標としたス

クリーニングの結果見いだされたものであるが、リジノアラニン残基のアラニン部分とフェニルアラニン残基の位置が入れ変っている点を除いては全く同じアミノ酸組成および配列をしている。実は、Ro 09-0198の構造が発表されたとき我々はすでにその構造に疑問を抱いていた。なぜならば、アンコベニンの構造と比較するかぎりにおいては、リジノアラニン残基の位置はランチオペプチンタイプでなければならぬと思っていた。この疑問を解決すべく、ランチオペプチンと東京大学薬学部の井上教授より御恵与いただいたRo 09-0198をNMRとHPLCで比較したところ、両者は完全に一致し、後者の構造式は訂正されるべきとの結論に達した⁶⁾。この我々の情報が二、三のルートを経てKesslerの耳に達したらしく、彼らは急遽NMR解析をやり直し、間もなく訂正構造式としてランチオペプチンと同様の式を発表した。

3. おわりに

以上、最近のランチオニンペプチド研究について述べてきたが、最後にもう少し付け加えることにする。天然には、ナイシンより少し後に単離されていながら構造の決められていなかった2種のペプチド、シンナマイシンとデュラマイシンが知られていたが、それらの構造はまだ未決定であった。我々は米国NIHのChen博士の御厚意によりこれらの試料を入手し、前者がランチオペプチンと同一化合物であることを

確認した。また、後者はランチオペプチン中の2位アルギニン残基がリジンに置き換わっているだけであろうと推定している。(まだ未発表ではあるが塩野義研究所のグループによりこの事実が確かめられている。)さらに、ここ数年の間に西ドイツのJungらは新しいランチオニンペプチドとしてエピデルミン類数種を単離し、構造を決定している。このように、最近ランチオニンペプチドが相次いで発見されているが、微生物の世界にも流行というものがあるのだろうか、それとも化学者が流行を生み出しているのだろうか、なかなか興味深いことである。

参 考 文 献

- 1) S. Nomoto, A. Sano, and T. Shiba, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 521.
- 2) T. Wakamiya, K. Shimbo, A. Sano, K. Fukase, and T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 56, 204 (1983).
- 3) K. Fukase, M. Kitazawa, A. Sano, K. Shimbo, H. Fujita, S. Horimoto, T. Wakamiya, and T. Shiba, *Tetrahedron Lett.*, 29, 798 (1988).
- 4) T. Wakamiya, Y. Ueki, T. Shiba, Y. Kido, and Y. Motoki, *Tetrahedron Lett.*, 26, 665 (1985).
- 5) H. Kessler, S. Steuernagel, D. Gillessen, and T. Kamiyama, *Helv. Chim. Acta*, 70, 726 (1987).
- 6) T. Wakamiya, K. Fukase, N. Naruse, M. Konishi, and T. Shiba, *Tetrahedron Lett.*, 29, 4771 (1988).

