

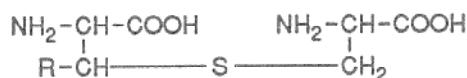


# ランチオニンペプチド

研究ノート

若宮建昭

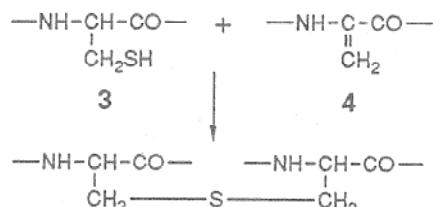
天然ペプチドや蛋白質において、シスチン残基のジスルフィド結合 ( $-S-S-$ ) によりペプチド鎖間に架橋が生じて三次元構造が形成され、それが生理活性発現に重要な役割を果たしていることはよく知られている。このシスチンのジスルフィド結合から硫黄原子 1 個が除去されたスルフィドアミノ酸がランチオニン (1) で、昔



1  $\text{R}=\text{H}$  lanthionine  
2  $\text{R}=\text{CH}_3$  methyllanthionine

から羊毛や人毛をアルカリ処理すると生成することが知られていた。これはシスチンの分解により生成するシステイン (3) とデヒドロアラニン (4) 残基から二次的に生成したものと考えられる。

しかし、天然においてセリンやスレオニンの脱水により生成するデヒドロアラニンやデヒドロブチリン残基にシステインが付加して、ラン



チオニンあるいはメチルランチオニン (2) が生合成される事実は、二種の生理活性ペプチドナイシン (5) およびサブチリン (6) の単離により初めて明らかとなった(図 1)。その一つ抗生物質ナイシンは、ペニシリソウ発見以前の1928年に乳酸菌の一種 *Streptococcus lactis* の培養液中に見いだされた歴史的化合物でありながら、純粋に単離されたのが1942年で、しかもペニシリソウのような優れた抗菌作用を示さなかったためにそれほど注目を浴びることはなかった。しかしながら、実際はボツリヌス菌に有効であることから、主に欧州各国で食品保存料として、かなり広く実用化されている有用なペプチドである。このナイシンの構造は1971年によく決定されたが、分子中にメソ形のランチ

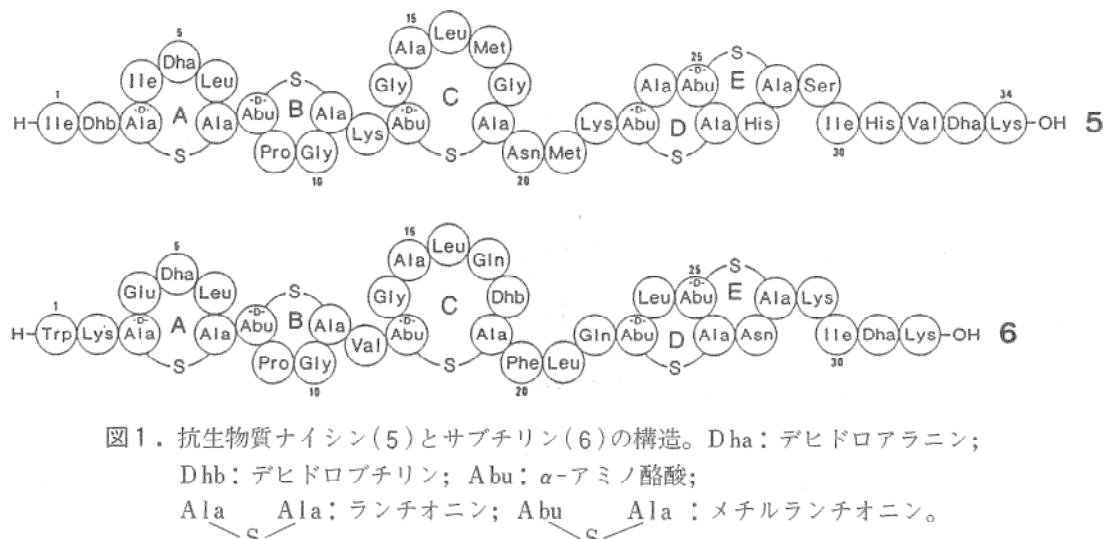


図 1. 抗生物質ナイシン (5) とサブチリン (6) の構造。Dha: デヒドロアラニン;

Dhb: デヒドロブチリン; Abu:  $\alpha$ -アミノ酪酸;

Ala: ランチオニン; Abu: メチルランチオニン。

\*若宮建昭 (Tateaki WAKAMIYA)、大阪大学理学部、化学科、助教授、理学博士、天然物有機化学

オニンとスレオニンのメチルランチオニンがあわせて 5 残基存在し、その結果 5 種の環状部が形成されている。しかもそのうちの 2 種は互いに

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ニンペプチドは、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 $\alpha, \beta$ -ジアミノプロピオニン酸残基を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<sup>1)</sup>(図2)，これを適當な



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ニンペプチド合成に着手することでもあった。もちろん通常のペプチド合成戦略に従えば、ランチオニ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ニンおよびメチルランチオニ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ニ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P(Et<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>による脱硫反応を用いてランチオニンペプチドに導く新しい方法を確立することが出来た<sup>2)</sup>(図3)。特にこの方法では3-メチルシステイン(図3, R=CH<sub>3</sub>)とシスティンの組み合せの場合、反応は図に示す方向に一方的に進行し、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

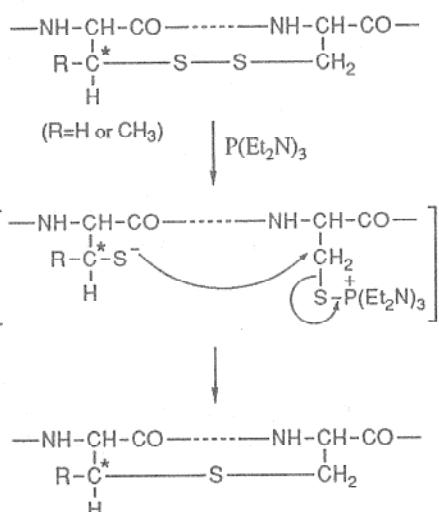
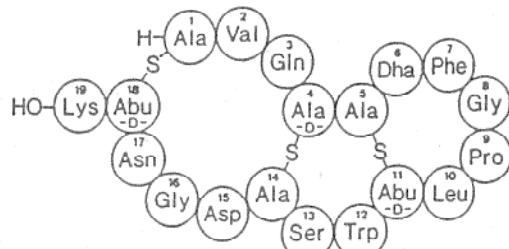


図3. 脱硫反応によるランチオニンペプチド合成法。R=CH<sub>3</sub>の場合、\*印炭素の立体配置は保持される。

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<sup>3)</sup>。

### 2. 新しいランチオニンペプチド—アンコベニンとランチオペプチド

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ニ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<sup>4)</sup>(図4および図5b)。アンコ



7

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まらく

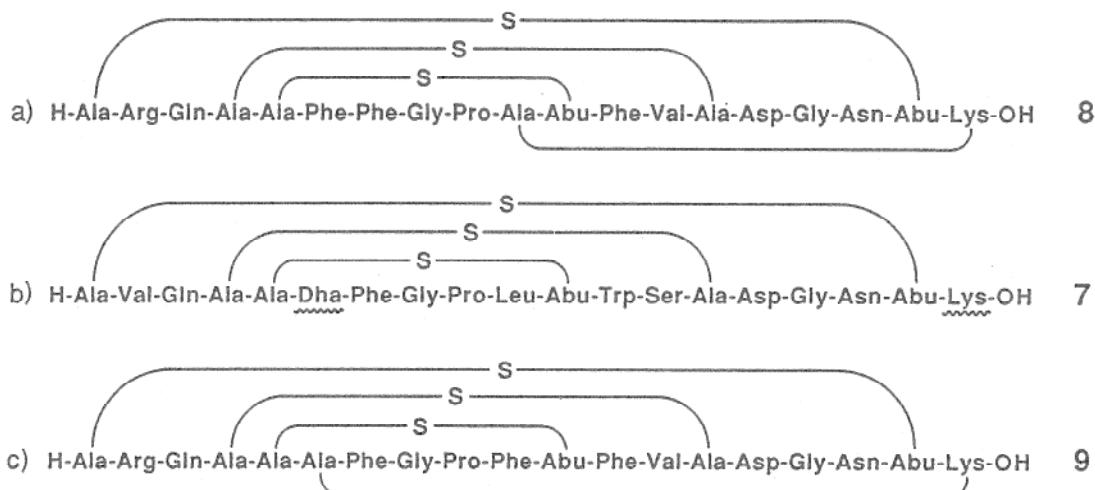


図5. Ro 09-0198 (8) (Kessler式) とランチオペプチ (9) の構造およびアンコベニン (7) の構造との比較。

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<sup>5)</sup>(図5a)。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。翌年プリストル・マイヤーズ研究所のグループにより単純ヘルペスウィ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 (9)(図5c)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の構造を決めることができた<sup>6)</sup>。その結果ランチオペプチ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タイプでなければならないと思っていた。この疑問を解決すべく、ランチオペプチ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<sup>6)</sup>。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、彼らは急拵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).

