

Title	ペプチド抗生物質ナイシンの合成ならびに構造-活性 相関の研究
Author(s)	深瀬, 浩一
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/35316">http://hdl.handle.net/11094/35316</a>
DOI	
rights	
Note	

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	ふか 深	せ 瀬	こう 浩	いち 一
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	第	7628	号	
学位授与の日付	昭和62年3月26日			
学位授与の要件	理学研究科有機化学専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	ペプチド抗生物質ナイシンの合成ならびに構造-活性相関の研究			
論文審査委員	(主査) 教授	芝	哲夫	
	(副査) 教授	池中	徳治	教授 下西 康嗣

論文内容の要旨

ナイシンはペニシリン発見以前に見出された歴史的な抗生物質でグラム陽性菌に対し抗菌作用を示し特にボツリヌス菌に対し有効であることから現在欧州で広く食品保存料として実用させている重要なペプチドである。ナイシンの構造は単離後約20年を経た1971年によりやく決定され、3残基のデヒドロアミノ酸と5種の環状スルフィド部をもつ極めて特異な化合物であることが明らかにされた。その後ナイシンはあまりにも複雑な構造故に、ほとんど世界のペプチド化学者の研究対象とはならなかった。私はナイシンの特異な構造と生理活性に興味を持ちその全合成と構造-活性相関の研究を行った。

まず本研究を始めるにあたりナイシンの構造確認を行うことにした。なぜならば構造研究に関する詳細な報告がされておらず、その提出式にやや不安が残っていたからである。そこでナイシンを化学的・酵素的に切断したペプチドを用い、独自にナイシンの構造解析を行った結果、推定構造式に誤りのないことを確認できた。

以上の構造研究において種々のペプチドフラグメントが得られたので、それらの抗菌活性を測定し活性中心に関する知見を得ようと試みた。その結果ナイシンの抗菌活性発現には、C末端から2残基目の

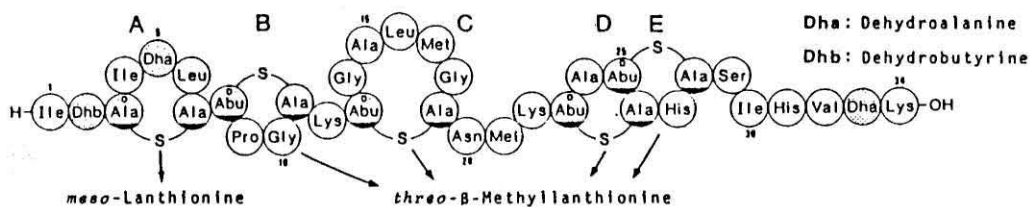


図 ナイシンの構造

デヒドロアラニンは必須ではなく、A・B・C 3種の環を含むN末端ペプチドが重要であることを明らかにすることができた。これはナイシンの構造-活性相関解明の端緒となる有意義な結果である。

ナイシンの全合成にあたっては通常の環状ペプチド合成とは異なる方針をとらねばならない。特に分解を受けやすいデヒドロアミノ酸残基の構築とそれを含むペプチドの合成、および立体障害の大きいスルフィド環状ペプチド同士の縮合に工夫を要する。このため本研究においては ① Hofmann 分解を利用する温和なデヒドロアラニン残基の形成 ② 環状ジスルフィドペプチドから  $P(Et_2N)_3$  を用いる脱硫反応により環状スルフィドペプチドの合成という2つの新しい方法を開発、利用した。さらに全体の合成方針としては構造研究で得た知見を基にナイシンを5つのフラグメントに分けて、それぞれを調製後フラグメント縮合でつなぐことにした。各フラグメントのうちA・B・C 3種の環状部の合成はすでに成功していたので、残された最も調製困難と予想される2つの環状部が互いに交叉したD-E縮合環の合成に挑戦した。種々検討の結果2つのジスルフィド環状ペプチドを調製後脱硫反応を行いD-E環を同時に形成させることに成功した。このようにしてナイシン分子中のすべての環状部の合成法を確立できたので、続いてデヒドロアミノ酸残基を含むN端側とC端側両方のペプチドフラグメントの調製を行った。先にも述べたようにデヒドロアラニン残基はHofmann分解法により、またデヒドロブチリン残基はスレオニン残基から水溶性カルボジイミド(WSCI)-CuCl を用いる脱水反応により調製できた。

以上のようにしてナイシン全合成のための全てのフラグメントを調製し、最後に各フラグメントの縮合を行った。フラグメント縮合はWSCI-HOBt法を主として用いることにより立体障害の大きな環状ペプチド同士の縮合に成功し、最終の脱保護はHF中で行うことによりデヒドロアミノ酸残基を分解することなくナイシンに導くことができた。得られた合成品は全ての点で天然物と一致し、ここにナイシンの全合成を完成するとともにナイシンの構造を合成的に確定することができた。さらに全合成の成功により、任意のペプチドフラグメントを任意の位置で結合することが可能となり、ナイシンの構造-活性相関解明の新たな道を拓くことができた。

## 論文の審査結果の要旨

深瀬浩一君の論文はペプチド抗生物質ナイシンに関する構造ならびに合成研究を行ったものである。ナイシンは古くペニシリン発見以前より見い出されていたが、その単離はペニシリンより遅れたために一般に広く知られていない。しかしボツリヌス菌に対する阻止作用などその特異な生物活性のために現在でも欧州では食品保存料として実用されている重要な化合物である。それにもかかわらず、その化学的研究、特に合成研究が殆んど行われていないのはこの分子はランチオン環状部、デヒドロアミノ酸などの合成的に困難なアミノ酸を多数含み、複雑な構造を有しているためであると考えられる。他方ナイシンの生物活性の強度、安全性などの視点からその構造-活性相関の研究は強く望まれていた。

深瀬君はペプチド化学における新しい問題として、このナイシンの化学的研究を取り上げ、まずE.

Grossにより提出されていた5箇のスルフィド環と3箇のデヒドロアミノ酸を含む34アミノ酸残基より成るナイシンの推定構造に再検討を加えた結果、間違いないことを確認した。次にこのナイシン分子を化学的および酵素的に部分分解して多数のフラグメントを分離し、それらの抗菌作用の測定結果よりナイシンの活性部位がN端側のA・B・C環部に存在することを始めて明らかにした。

以上の構造研究を踏まえて同君は次にナイシンの化学的全合成に取り組み、特にランチオンペプチドの合成およびデヒドロアミノ酸合成において新規方法を導入しつつ、大胆な計画を細心の注意を重ねつつ、遂にナイシンの全合成を完成させた。合成物は天然物と一致することが確認され、その目的を達した。この業績は単にナイシンの化学的研究における画期的成果であるに止まらず、最近続々見い出される他の天然ランチオンペプチドの合成研究にも新しい道を開拓したものであり、理学博士の学位論文として真に価値あるものと信じる。