

東大院薬 ○伊藤寛晃、松岡茂、井上将行

【序論】ポリセオナミド¹⁾は、八丈島産海綿 *Theonella swinhoei* から単離・構造決定された、分子量が 5000 を超える非リボソーム由来の巨大ペプチド天然物であり、マウス白血病細胞 p388 に対して非常に強力な細胞毒性を示す。ポリセオナミドは、多数の非蛋白質構成アミノ酸を含む 48 残基の D,L-アミノ酸が交互に配列する特異な一次構造を有する。また、有機溶媒中で内径 4 Å、長さ 45 Å の $\beta^{6,3}$ -ヘリックス構造をとり (Figure 1)²⁾、脂質二重膜中でイオンチャネルを形成する³⁾。このチャネルは整流性を示すことから³⁾、ポリセオナミドが一方から挿入し、形成した $\beta^{6,3}$ -ヘリックスが単分子で膜を貫通するチャネルモデルが提唱されている^{2,3)}。

ポリセオナミド B の全合成は当研究室において達成された⁴⁾。しかし、非蛋白質構成アミノ酸合成に 58 工程を要し、全工程数は 162 工程であるため、ポリセオナミド B および合成誘導体の大量供給による詳細なイオンチャネル機能の解析と応用は困難である。そこで我々は、ポリセオナミドを構造基盤とした、新規人工イオンチャネルペプチドの創製研究に着手した。

【計画】最初の合成標的として、ダンシル化ポリセオナミドミミック (1) を設計した (Figure 2)。分子設計にはイオンチャネル形成に重要であると予想される $\beta^{6,3}$ -ヘリックス

形成能を維持した上で、1) 合成工程数の短縮、2) 人工機能部位の導入の 2 点の実現を目指した。まず 1) を達成するために、ポリセオナミド配列内で多数の合成工程を要するアミノ酸を、市販もしくはより合成工程の短いアミノ酸に置換した (Figure 3)。この際、ポリセオナミドの安定な $\beta^{6,3}$ -ヘリックス形成要因と予想される主鎖および側鎖水素結合²⁾を保存するようにアミノ酸を単純化した。また、2) の達成のために第 44 残基には側鎖アルキンを導入した。この側鎖は後のクリックケミストリー⁶⁾を用いた修飾によって、ダンシル基だけではなく種々の人工機能部位を網羅的に導入するための足掛かりとした。

【方法・結果・考察】配列に含まれる非蛋白質構成アミノ酸は、全て N_{α} -Fmoc アミノ酸として調製した。なお、ポリセオナミド B の全合成で問題の一つであった自動固相合成収率とペプチドセグメントの溶解性を改善するため、側鎖メチルアミドを有するアミノ酸として、2,4,6-トリメトキシベンジル基 (Tmb) を導入した 9 を用いることにし、これを計 6 工程で調製した (Figure 3)。続いて調製したアミノ酸を用い、ペプチドセグメントの自動固相合成を行った (Scheme 1)。2-クロロトリチル樹脂を用い、側鎖保護基を残して樹脂から切断す

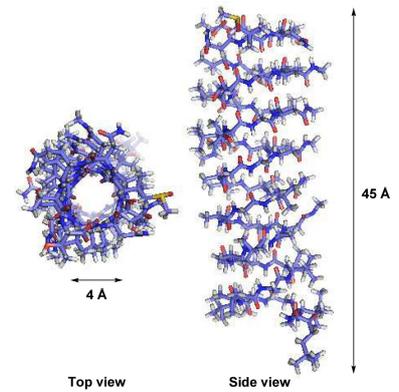


Figure 1. $\beta^{6,3}$ -Helix structure of polytheonamide B⁵⁾.

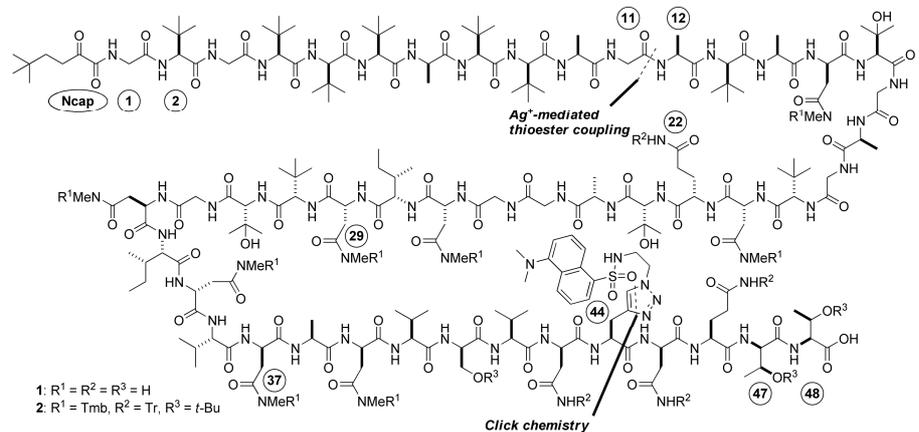


Figure 2. Structure of dansylated polytheonamide mimick (1).

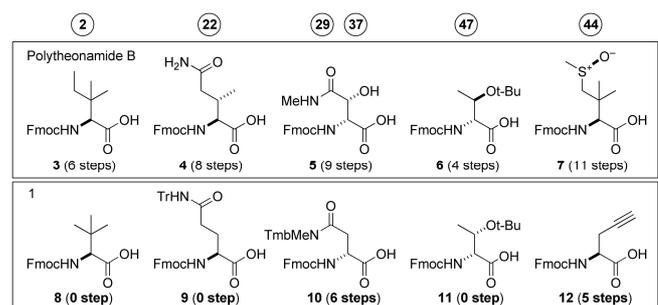


Figure 3. Substituted amino acids for solid-phase peptide synthesis. Top: polytheonamide B, bottom: 1. The number in parentheses indicate the required synthetic steps from commercially available materials.

