

【目的】 分子量が 400 から 3,000 程度の中分子環状ペプチド類は鎖状ペプチドとは異なり、環状構造を取ることによる代謝安定性や、分子量が 1,000 を超えていても膜透過性を有する等、創薬研究において必要とされる物性を示すことが知られている。このような理由から、特異な性質を示す中分子環状ペプチドを基盤とした創薬研究が注目されている。その基盤研究として我々は、骨吸収抑制作用を示し、新規骨粗鬆症治療薬のリードとして期待される中分子環状ペプチド destruxin E について、作用機構の解明に向けた誘導體合成と三次元構造解析を基盤とした構造活性相関研究を検討した。

【方法と結果】 立体配座と生物活性との相関を明らかにすべく、環状構造の員数を変えた誘導體について合成、二次元 NMR および分子力場計算による三次元構造解析を行った。環の員数を変化させても環状ペプチド構造の立体配座は大きく変化しないが、生物活性は著しく低下することが分かり、環状ペプチドの立体配座が活性発現に重要なエポキシド側鎖の空間配置を決定することを明らかにした。また、*N*-メチルアミド基をアミド基へ置換した場合、複雑な NMR スペクトルを与えたことから環状ペプチドの立体配座を保持できないことが示唆され、さらに生物活性も大きく低下したことから、活性発現に必須となる構造情報の取得に成功した。

Synthesis, Biological Evaluation, and Conformational Analysis of Destruxin E Analogues

