生物活性ペプチドの有機合成

泉 屋 信 夫*

Organic Synthesis of Biological Active Peptide.

Nobuo IZUMIYA*

I. はじめに

ペプチドとは、2つ以上のアミノ酸が脱水的に縮合した形の有機化合物である。つぎに n 個の α -アミノ酸よりなるペプチドの一般式を示そう。ペプチドを便宜的に

低分子 (n が2より10個位まで) と高分子ペプチド (n は10個より50個位まで) に分ける場合もあるが、その大きさについての境界 (n の数) は不明確である。ペプチドは天然に多数存在することが知られていて、その大きさについていえばジペプチド (n は2) より数百万個のアミノ酸よりなる巨大なポリペプチドに及んでいる。一方、ペプチドのうちに蛋白質という一群の有機化合物の存在することは周知のことであるが、それらはきわめて大まかにアミノ酸数 50 個位より大きいペプチドといってよいであろう。たとえばアミノ酸数 51 個のインシュリンは¹⁾、高分子ペプチドあるいはタンパク質のいずれとも見なされている。しかしタンパク質のうちでも、たとえばクルペインZは 31 個のアミノ酸よりなることが最近示されているように²⁾、タンパク質の大きさについての境界もはっきりしたものではない。

天然および合成ペプチドの型について言及する。ペプチドは直鎖状および環状の2種に大別される。(1) は典型的な直鎖状ペプチドであるが、(2) のように半シスチ

ン残基によって枝分れたものも直鎖状に属する。環状ペプチドには、(3) のようなものがあり生物活性ペプチド、一般タンパク質などとして天然に存在する。さらに、抗生ペプチドとして最近存在の知られてきた (4) の

ような一群もある。その他、構成成分としてオキシ酸を含む環状デプシペプチドなどのグループも天然に存在して、有機合成の対象となっている。

ペプチドの生物活性について簡単にふれる。恐らく、どのペプチドでも何らかの生物学的活性を持っているに相違ないが、この総説では微量で顕著な作用を示すものについて紹介したい。たとえば、ブラジキニン (5) は、

ヒトの全血中に 1 μg 以下しか存在しないが、きわめて強い血圧降下作用を示す。さらに酵素、毒性タンパク質なども生物活性ペプチドと見なし得るものであるが、それらを除外して、ここでは低分子およびタンパク質ほど大きくない高分子ペプチドの合成に限ることにする。

* 九州大学理学部 (福岡市箱崎町)

* Faculty of Science, Kyushu University (Hakozaki-machi, Fukuoka)

** この総説でアミノ酸残基は、たとえば Ala=alanine のような略号で示し、特にことわらない限り L 型を意味する。そのほか、Z (カルボベンゾキシ), pMZ (*p*-メトオキシカルボベンゾキシ), BOC (第三ブチロキシカルボニル), OBz (ベンジルエステル), OBu^t (第三ブチルエステル), ONP (*p*-ニトロフェニルエステル), MA (混合酸無水物), DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド), DMF (ジメチルホルムアミド) などを用いる。ペプチドとして、たとえば H-Ala-Leu-OH は L-alanyl-L-leucine を示す。

ペプチド合成について、これまで発表された総説を紹介したい。Hofmann らは、生物活性ペプチド合成を念頭において、ペプチドの最新の合成について優秀な論文を発表している³⁾。著者によるものは、新しい事項を含んだ実験講座的のものである⁴⁾。いくぶん古くはなったが、Greenstein らの名著は有用なものである⁵⁾。ポリアミノ酸合成については、Katchalski らの労作がある⁶⁾。

II. 逐次合成法とポリアミノ酸合成法

ペプチド合成を分類してみると、有機合成と生合成に大別できよう。有機合成は、さらに逐次合成 (Stepwise synthesis) とアミノ酸単量体の重合によるポリアミノ酸合成に分類される。生合成は、タンパク分解酵素による合成 (たとえばカテプシン酵素の触媒作用によるジペプチドアミドよりのオクタペプチドアミドの生成⁷⁾)、特殊ペプチドの生合成 (グラミシジンSの細菌中での生合成など)、生体におけるタンパク生合成⁸⁾などの事項を含んでいるであろう。特にタンパク生合成は、現代生化学の最先端の研究分野の1つであって、すでに膨大な研究内容を積みかさねている。生物活性ペプチドは以上2つの方法 (有機的と生的) によって合成されるのであるが、ここでは紙数の関係上、有機合成に限ることとする。

逐次合成法とは、きまったアミノ酸配列のペプチドを合成するため、たんねんにペプチド鎖を延ばしていく合成法である。それで、あるペプチドが自然界より分離された天然有機化合物であるとき、この方法による合成は化学構造決定の最後のとどめをさすことになる。さらに、生物活性ペプチドの一連のアナログを、この方法で合成することにより構造と機能との関係を明らかにすることが可能となる。実際に ACTH などの脳下垂体ホルモン性ペプチドの多数のアナログ合成は、基礎的立場から重要な知見を与えただけでなく、医薬品としての実用的立場よりも有用な結果をもたらした^{9,10)}。しかし、合成しようとするペプチドが高分子量のものであるとき、この方法による合成は飛躍的に困難となることに留意する必要がある。比喩的に説明すると、アミノ酸数50のペントコサペプチド合成の困難さは、デカペプチドのその5倍ではなく数十倍にも達するであろう。これは、たとえば高分子中間ペプチド誘導体の溶媒に対する不溶解性など、いろいろの難点が出現してくるからである。それでも1964年にはインシュリンの全合成がなされたし、ここ数年内にある種の酵素蛋白の全合成も逐次法によって可能になるかも知れない。

適当なアミノ酸単量体を重合させて、いっきに高分子量のポリマーを合成することができる。そして、生物

活性ペプチド合成の立場よりの研究もある。たとえば、L-オルニチンと L-ロイシンよりのコポリマーの抗菌力は、天然環状デカペプチドであるグラミシジンSよりも強力であることが示されている¹¹⁾。この重合法は、簡単な操作で高分子量のものを与えるという点で、逐次法の及ばない長所を持っている。しかし、得られたポリマーは平均的の分子量をもつが、いろいろと異なった分子種の混合物であって純粋な有機化合物ではない。きまったアミノ酸配列の高分子ペプチドをこの方法で合成することは、ただいまのところ絶望的であるように思える。この方法によって得られたポリマーは特殊の場合はきわめて有用であるが (たとえば、タンパク質のモデル物質として物理化学的研究の材料となる)、生物活性ペプチド合成の立場よりの研究例は、ただいまのところ逐次法に比べてはるかにすくない。

逐次合成法とポリアミノ酸合成法とは、相互に多くの関連がある。たとえばオルニチンポリマーはつぎのようにして作られるが、(6)を作る原料となるδ-Z-オルニチ

ンの合成、(6)自身の合成、Z基をはずすHBr/AcOH処理などは逐次法の分野で開発されたものである。その他、アミノ酸を重合させてポリマーにするのにDCC (逐次法で用いられる縮合剤)なども利用されている。このような2つの観点 (ポリマー合成は生物活性ペプチドに関連して報告例の少ないこと、逐次法のテクニックがポリマー合成に応用される例の多いこと) からして、ここでは逐次法を重点的に紹介する。

Katchalski らは、言葉の定義について次のように提案している⁴⁾。ペプチドあるいはポリペプチドとは逐次法による合成物あるいは天然ペプチドを意味し、ポリアミノ酸とはアミノ酸単量体の重合によって得られた高分子ポリマーであるとしている。この総説でも、一応この定義を念頭において言葉の使いわけをすることもある。

III. ペプチド合成の歴史

ペプチド化学の諸分野のうち、生物活性ペプチド合成は只今最も活発に研究されている分野の1つである。このことは、ペプチド合成を歴史的に眺めてみると、理解

し易いように思われる。

1882年に Curtius は、ペプチド合成として初めて benzoyl-Gly-Gly-OH の合成を報告した。しかし、初期におけるペプチド合成の第一人者は E. Fischer である。彼は、その成果の1つとして 1907年にグリシンおよびロイシンよりなるオクタデカペプチドを合成した。ペプチド合成について彼の目的の1つは、タンパク質のポリペプチド説を実証するため、タンパク質に似た高分子ペプチドを合成しようとするにあった。

第二期隆盛時代は Fischer の高弟である M. Bergmann が、1932年にアミノ保護基として Z 基を開発したことにより開幕されたように見うけられる。このアルコ

キシカルボニル基は、常温での接触還元により除去されるので、その頃まで困難であったリシン、グルタミン酸などを含むペプチドの合成も可能となった。Bergmann はヒットラー時代のドイツを追われて、1934年ロックフェラー研究所に移った。丁度その頃、同研究所の Northrop らはトリプシンなどのタンパク分解酵素の結晶化に成功していたので、Bergmann は彼の合成ペプチドをそれら酵素の基質特異性をしらべるための合成基質として利用して、輝かしい成果を収めた。

1950年頃よりタンパク質のアミノ酸配列を決定する実験技術が飛躍的に進歩した結果、同時に生物活性を示す天然ペプチドの構造もぞくぞくと決定されるに至った(ペプチドのアミノ酸配列を決定する有効な手段の1つは、前述の Bergmann, Northrop らにより研究された純粋なタンパク分解酵素の利用である)。そのためまず天然ペプチド自身、ついでそのアナログを合成しようとする気運が高まってきた。初期の成果は、1953年の V. du Vigneaud によるオキシトシンの全合成である。ついで K. Hofmann (Bergmann の弟子) ら、R. Schwyzler らはホルモン性ペプチド合成の分野で輝かしい成果をあげた。これら構造複雑なペプチド合成に成功したことは、近年におけるペプチド合成テクニックの飛躍的な進歩のお蔭であることも見逃せない事実である。あるいは、一般天然有機化合物の構造決定および合成の場合と同じように、構造複雑な生物活性ペプチドの合成に成功するためには、斬新な合成テクニック、有機化学理論などの開発を必要としたというべきかも知れない。最近の成果は、1964年に発表されたインシュリンの全合成であり、現在もペプチド合成はこの生物活性ペプチド合成という第三期隆盛時代の渦中にあるといい得よう。

IV. 逐次合成法

1. アミノ酸について ペプチド合成の原料アミノ酸としては、22種のタンパク質構成アミノ酸(オキシリシンとジヨードチロシンを除く)を取り扱うことが多い。かつては、合成用原料としての L-アミノ酸の量的入手は著しく困難であって、まず DL-アミノ酸を合成し、ついで適当な方法で分割することが多かった。ところが、最近アミノ酸の医薬品としての用途の拡大、アミノ酸発酵技術の進歩などにより L-アミノ酸の入手は容易になり、生物活性ペプチド合成に多大の寄与をなしている。しかし特異なアミノ酸(たとえば D-アミノ酸、N-メチル-L-アミノ酸など)を含むペプチドを合成することもあるので、ペプチド合成者は一般アミノ酸の合成、分割などの知識に通じていることは有効である。

ペプチドを合成するにあたって、つぎの節で説明するように α-アミノ酸の α-アミノ基あるいはカルボキシル基を保護しなければならない。それで、たとえば原料アミノ酸がロイシンのようなものであればそのままペプチド合成に利用されるが、リシンのように側鎖に官能基のあるときは、前もってその基を保護して中性のアミノ酸の型にすることも必要となる。たとえば、リシンの銅塩を作り α-アミノ基をキレーションにより非反応性にしてから Z 化し、ついで銅イオンを除去して (7) にする。この官能側鎖のあるアミノ酸の前処理は、ポリアミノ酸合成にも必要であり、たとえば (7) はポリリシン合成の

有用な原料となる。

その他の官能側鎖の保護については、他の総説³⁷⁻³⁹⁾を参照せられたい。

2. ペプチド合成の一般式 まず中性化した α-アミノ酸をアシル化、トシル化などして (8) のような一塩

基酸にする。他方、エステル化などして (9) のような一酸塩基にする。ついで (8) と (9) を縮合させるのであるが、そのカップリング法として現在のところ (8) のカルボキシル基を活性化する方法が、実際に使用されてい

る。ついで(10)を処理して新しい酸コンポーネント(11)あるいはアミンコンポーネント(12)にする。この(11)あるいは(12)は、さらにより高分子のペプチド合

成に利用される。またXあるいはYを除去すれば遊離のジペプチド(13)にもなる。この総説では、説明を簡明にするため酸コンポーネント(8)、(11)のようなものおよびアミンコンポーネント(9)、(12)のようなものという言葉を使うことがある。

3. アミノ基の保護 現在まで、何十というアミノ保護基の報告がある。それらのうち、一般ペプチドおよび生物活性ペプチド合成に有用なものについて説明しよう。

カルボベンゾキシ(Z)基はⅢ章でふれたように比較的古く開発されたものであるが、現在なお最も広く利用されている保護基である。まずつぎのようにして Schotten-Baumann 反応により Z-アミノ酸を合成する。ついで

で低分子ペプチド合成の一例として、L-グルタミン-L-リシンの合成を示そう。Zを含むペプチド誘導体よりそ

れを除去するのに、接触還元法は最もありふれているが、常温における HBr の AcOH 溶液の処理などいくつかの方法でも除去できる。それら除去法について、この節の最後に表として示そう。

第三ブチロキシカルボニル(BOC)基は、1957年に初めて報告されたが、ここ数年来その有用なことが急速に認識されてきたものである¹²⁾。アミノ酸をアシル化する

のに、ZCl に相当する BOCCl は不安定であるので第三ブチロキシカルボニルアジドが利用される。BOC 基は

鉍酸に不安定なので、Schotten-Baumann 反応の最終段階でクエン酸のような有機酸で酸性にする。BOC 基は、常温のトリフルオロ酢酸あるいは HCl/AcOEt の処理で除去される。この BOC 基は生物活性ペプチド合成に盛んに活躍しているが、ACTH の全合成はこの基の利用により初めて可能になったといっても過言ではない¹³⁾。つぎにこの基の有用性を示すため、バリルリジン無水物の合成を述べる([2]の文献¹⁴⁾)。

p-メトオキシカルボベンゾキシ(pMZ)基(1962年)も、前述の BOC 基と大変よく似た有用な保護基¹⁵⁾、トリフルオロ酢酸、HCl/AcOEt など で除去される。pMZ-アミノ酸合成も BOC-アミノ酸の場合と似ていて、CH₃O-C₆H₄-CH₂O-CON₃ が利用される。BOC 基と異なる点は、Z 基同様に接触還元でも除去されることであり、この点で BOC 基よりいくらか利用度は小さい。しかし、BOC 誘導体より pMZ を含む誘導体は概して良好な結晶になるという、ささやかな利点はある。さらに筆者らは、つぎの場合にこの pMZ 基の優秀なことを

経験している¹⁶⁾。このとき、BOC-Val-Orn(δ -Z)-Leu-D-Phe-Pro-Gly-OH を $(\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O})_2\text{SO}$ とピリジンで活性エステル化をこころみても副反応のため BOC-Val-Orn(δ -Z)-Gly-ONP が得られない。したがって key intermediate であるヘキサペプチド活性エステル (14) を得ることはできない。

次に、前述の3つの保護基の除去法を表1に示す。

表1 アシル基の除去

アシルアミノ誘導体	接触還元	HBr/AcOH	CF ₃ COOH or HCl/AcOEt	Na/liq NH ₃
Z-NHR (C ₆ H ₅ CH ₂ OCO-NHR)	+	+	-	+
BOC-NHR (CMe ₃ OCO-NHR)	-	+	+	-
pMZ-NHR (CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ OCO-NHR)	+	+	+	+

前述の3つ以外に、ホルミル、トシル、トリチル、フタルなどいくつかの有用な保護基が存在するが、使用された例はいくらかすくないので、つぎに除去法のみを列記することにする。

4. カルボキシ基の保護 アミノ保護基の多彩なのに比べると、これまで報告されたアミノ酸カルボキシ基の保護基の数はすくなく、以下に述べる3~4種類で各種ペプチド合成には十分間にあっている。

アミノ酸エチル (あるいはメチル) エステルは、昔から使用された化合物である。合成するには、アミノ酸をエタノールに懸濁し塩化水素ガスを吹き込んでから、アミノ酸エステル塩酸塩として分離する。最近、この取り扱いのおっくうな塩化水素を使用しない方法が報告され

ている。1つは、アミノ酸をエタノールとチオニルクロリドで処理する方法である¹⁾。他の方法は、アミノ酸、当量の α -トルエンスルホン酸、エタノールおよび四塩化炭素の混合物を煮沸して生成した水を共沸混合物としてのぞくことである¹⁷⁾。エチルエステル的一般的の除去方法は、アルカリによるケン化であるが ([3]), 大量の

NH₃/MeOH 処理による酸アミド生成反応 [4] もエステル除去と見なし得る。ペプチド合成において、このエチルエステルはつぎのベンジルエステルに見られない有用な点がある。たとえばオキシトシンの合成において、C 端部よりつぎつぎと鎖を延長することが可能である。す

なわち、鎖の長いアミンコンポーネントの調製の可能なことである。

アミノ酸ベンジルエステルの有用なことは、古くから知られていた。すなわち、(10) の形のアシルジペプチドエステルを得たとき X が Z 基、Y がベンジルエステルであると、接触還元によっていっきにジペプチド (13) を得ることができる。これは、エチルエステルに見られない利点である。しかしながら、アミノ酸ベンジルエステルの合成法としてアミノ酸をベンジルアルコールと塩化水素で処理する方法では収量がいちじるしく悪かったので、最近まであまり利用されなかった。ところが、1957年に簡単な方法でのアミノ酸ベンジルエステル α -トルエンスルホン酸塩の合成の報告が発表されたので¹⁸⁾、ペプチド合成にこのエステルは大いに利用されるに至った。ベンジルエステルは、前述の [3], [4] のようにケン化、アミド化によりエチルエステルと同様に除去される。さらに、エチルエステルにない特長として、接触還元による除去がある。このエステルは、ジペプチドなどの低分子ペプチド合成にきわめて有用である。[1] 式のグルタミルリジンの合成例を参照せられたい。トリペプチド以上では、いくらか問題がでてくる。たとえば (18) の合成を眺めてみよう。(15) を HBr/AcOH で処理す

るとき、Zの完全除去と同時にベンジルエステルもある程度切断されるので、(16)の収量はいくらか低く、品質もいくらか悪い。すなわち、鎖の長いアミンコンポーネントの調製ではエチルエステルがすぐれている〔5〕を参考)。しかし遊離のトリペプチド(18)を得るのに、(17)を還元すればただちに(18)になるので、この点ではエチルエステルより簡便である。

このベンジルエステルの長所をそなえて、さらにHBr/AcOHに安定なものとして

-

ニトロベンジルエステル利用のいくつかの報告がある^{3,4)}。

最近、高分子ペプチドを合成するのにきわめて有用なエステルが開発された。それは、1959年に報告されたアミノ酸第三ブチルエステルであって¹⁹⁾、つぎのように合

成される。その特長は、エステルの一般的性質に反してケン化されないで、トリフルオロ酢酸処理で除去されることである。この除去については、アミノ保護基であるBOCに似ている。実際に、たとえばACTH合成にBOCとともに、このエステルは大いに使用された¹³⁾。

5. ラセミ化および stepwise elongation と fragment condensation 酸コンポーネントとアミンコンポーネントよりペプチド結合を生成させるカップリング法としては、操作の容易なこと、副反応の起こらないこと、目的とするアシルペプチドエステル分離の容易なこと、収量のよいことなどの望ましいことはもちろんであるが、さらにラセミ化の起こらないことはきわめて重要なことである。特に生物活性ペプチドの合成において、もし長い鎖のどこかのアミノ酸残基にラセミ化が起

くると、最終的に得たペプチドの生物活性にいちじるしい影響を与えることになり、有効なデータが得られないことになる。

この2節に述べたように、現在実施されているカップリング法は、酸コンポーネントの活性化によっているので、活性化に関与したアミノ酸残基(酸コンポーネントのC端アミノ酸残基)のラセミ化が問題となってくる。

これまでの多くの経験および理論的考察によれば、酸コンポーネントとしてZ-アミノ酸、pMZ-アミノ酸、BOC-アミノ酸などのアルコキシカルボニルアミノ酸とアミンコンポーネントのカップリングにさいして、現在の実用的カップリング法によってはラセミ化は起こらない。しかし、アシルアミノ酸のうちでもアセチルアミノ酸、ベンゾイルアミノ酸のようにR'CONHCH(R)COOHの形のものは、MA法などのカップリングにさいしてラセミ化を起こす。しかし、カップリング法のうちでもアジド法によるとラセミ化は起こらない。たとえば、アセチルアミノ酸アジドとアミンコンポーネントのカップリングは、アセチルペプチド合成に利用されている。

R₁-A-B-...-D-E-OHなるアシルペプチドの酸コンポーネントとH-F-OR₂なるアミンコンポーネント(アミノ酸エステルあるいはペプチドエステルである)をMA法などでカップルさせてR₁-A-B-...-F-OR₂を生成させるとき、アミノ酸残基Eのみは部分的にあるいは完全にラセミ化することがある(この場合、EがグリシンあるいはL-プロリンであると、どのカップリング法によってもラセミ化しない)。これは、アシルペプチドの末端部の構造は...-CH(R_D)CONHCH(R_E)COOHであって、ラセミ化を起し易いアセチルアミノ酸などのアシルアミノ酸R'CONHCH(R)COOHと同じ形であるからともいえる。しかし、実用的カップリング法のうち、アジド法のみはEアミノ酸残基をラセミ化させない唯一の方法である。

この節の表題中のStepwise elongationとは、つぎのようにあるペプチドを合成するのにC端アミノ酸より逐

次延長することであって、この型の合成によってラセミ化をさけることが可能となる。しかし高分子ペプチドにおいては、ペプチドと他のペプチドを結合して、いっきに長鎖ペプチドを合成するfragment condensationは大いに有効である。この場合、酸コンポーネントのC端アミノ酸としてグリシンあるいはプロリンをもってきたり、あるいはカップリング法のうちアジド法を使用するなどの注意は大いに必要である。

6. カップリング ペプチド結合を生成させるカップリング法として、これまで数十の方法が報告されている。現在では、Fischer の時代以来使用されてきた酸塩化物法はほとんど姿を消して、ここ 10 年来新しく開発された方法が盛んに利用されている。ここでは、最も有用と思われる 4 つの方法を簡単に説明する。

まず混合酸無水物法 (MA 法) をとりあげる。酸コンポーネントと“他の酸”の作る無水物は、アミンコンポーネントと反応してアシルペプチドエステルを生成する。“他の酸”として実用的のものはイソブチルクロルカルボン酸およびエチルクロルカルボン酸 (1952 年) であって²⁰⁾、その反応式は次のようである。前節において

述べたように、酸コンポーネントとしてアシルペプチドを取りあげるときは、その C 端アミノ酸はグリシンあるいはプロリンであるようにする。

DCC 試薬を縮合剤とするのも有用な方法である (1955 年)²¹⁾。ペプチド結合生成にさいして、DCC は次のように尿素誘導体 (20) に変化する。この DCC 法は、上述

の MA 法に比べて、いくらか収量はよく、(21) の品質もよいなどというささやかな長所はある。しかし生成した尿素誘導体 (20) の溶解性 (水にきわめて溶けにくい、有機溶媒にもとけない) は、反応生成物 (21) と同じ傾向にあるので、場合により (21) より (20) を分離除去するのに困難をきたす場合もある。

第三の方法は、いわゆる活性エステル法である。酸コンポーネントのいろいろの活性エステルが報告されてきたが、ただいまのところ最も有用なのは *p*-ニトロフェニルエステル (1955 年) である²²⁾。まずつぎのように、DCC を利用して活性エステル (22) を合成する ([8])。あるいは [9] による方法も、場合により使用される。こ

の (22) はアミンコンポーネントと混合されるだけで、つぎのように目的とするアシルペプチドエステルを与え

るので、MA 法などに比べると実験操作は一段と簡単である。各種アミノ酸の (22) に相当する化合物 (X は Z 基) は、ほとんどのものが良い結晶となり暗所に長時間保存可能であり、必要に応じてカップリングに使用することができる。そこで、この活性エステル法はこの多忙な現代の合成にふさわしい方法になりつつある。VII 章の合成例においても、この方法の多く使用されているのがわかる。

第四の方法としてアジド法を説明する。これは前述の 3 つの方法とは異なり、古く 1902 年に Curtius により開発された。実験操作は面倒であり、いくぶん収量の低いなどのためほそぼそと余命をたもってきた方法であるが、近年高分子ペプチドとくに生物活性ペプチド合成に関心が集まるにつれて、その有用性が再認識されてきた。すなわち、この方法はラセミ化をともなわないので、fragment condensation による長鎖ペプチド合成にきわめて有効である。つぎに合成の反応式を示そう。さ

らに、このアジド法の方法より有用なことを述べる。いまかりにアシルジペプチド $\text{R}_1\text{-A-B-OH}$ を MA 法で直接合成することを考えてみる。 $\text{R}_1\text{-A-OH}$ の MA を作り (水とよくまざるテトラヒドロフランなどを溶媒とする)、これをアミノ酸 H-B-OH のアルカリ性水溶液に加えてから酸性にすると、ある収量で $\text{R}_1\text{-A-B-OH}$ を生成するが、概していうとこの化合物には $\text{R}_1\text{-A-OH}$ ($\text{R}_1\text{-A-OH}$ の MA の分解による生成物) が混入するの

で、純粋な $R_1-A-B-OH$ をこの方法で合成するには困難な場合が多い。ところが、 R_1-A-N_3 と $H-B-OH$ のアルカリ溶液を反応させてから、酢酸エチルなどの有機溶媒で R_1-A-N_3 より生成した副産物（中性的有機化合物）を抽出除去し、酸性にすると純粋な $R_1-A-B-OH$ を与えることが多い。筆者らの経験の1例を示すと、

(24) は D-バリン残基による立体障害のためきわめてケン化されにくいので、[10] の過程では目的とする (25) を得ることができなかった。しかし、[11] の過程にしたがったところかなりよい収量で (25) を得ることができた。

只今のところ、上述の4つのカップリング法を適当に組合わせて使用すれば、かなりの長鎖ペプチドの合成を満足に行うことができる。しかし、多くのペプチド合成研究室でさらに特徴のあるカップリング法の開発をめざして研究をすすめているので、この分野でも将来一層の進歩が期待される。

7. 遊離ペプチドの調製 これまで説明した操作法で $R_1-A-B\cdots-F-OR_2$ (23) を得てから、脱アシルおよび脱エステルすればペプチド $H-A-B\cdots-F-OH$ (26) が得られるわけである。(23) において、たとえば $R_1=Z$ および $R_2=CH_2C_6H_5$ であれば (23) を氷酢酸などに懸濁してパラジウム黒を加えて、かくはん下に水素ガスを数時間ゆるやかに通せばペプチド (26) を生成する。あるいは $R_2=Et$ であれば (23) をケン化して $R_1-A-B\cdots-F-OH$ (27) にしてから還元することもある。

もし (27) 中にアミノ酸残基として (28) があれば、
 $S-CH_2C_6H_5$ 接触還元は不可能なので、(27) を
 $\begin{array}{c} CH_2 \\ | \\ -NHCHCO- \end{array}$ (28) の $-CH_2C_6H_5$ をはずすことが
 (28) 必要となる。

さらに天然 ACTH 合成のような場合もある。すなわち何百の段階をのりこえて合成された最終に一歩手前の

アシルペプチドエステル（アミノ酸数は39）は、そのアミノ基はすべて BOC 基で、カルボキシル基は第三ブチルエステルで保護された形のものである。これをトリフルオロ酢酸に溶かして、いっきに脱アシルおよび脱エステルして天然物と同一のノナトリコサペプチドが合成された¹³⁾。

かくして調製されたペプチドは、ジペプチドなどの低分子ペプチドであればありふれた有機化合物の取り扱いをする。すなわち、再結晶して元素分析を行い、比旋光度をはかるなどである。ペプチドはアミノ酸同様、分子内塩の形にあるので、融点は巾が広くかつ分解するので、同定にはそれ程有効でない。一方、がいて生物活性ペプチドは高分子であるので、元素分析はあまりあてにならず、アミノ酸分析が有効になってくる。結晶しにくいときは、クロマトグラフィーで精製し、生物活性をしらべる。さらに原料としてすべて L-アミノ酸を使用したなら、最終物のアミノ酸残基のラセミ化していないかをしらべるため、合成ペプチドに純粋なタンパク分解酵素（ロイシンアミノペプチダーゼが最もよく使用される）を加えて、完全にアミノ酸混合物にまで分解されることをたしかめる。

V. 生物活性ペプチドの概説

まず現在まで知られている生物活性ペプチドのうち、構造の判明しかつ大体合成の完成した主なものを表2に示そう。アミノ酸配列の構造式を示したかったが、紙数の関係上割愛せざるを得なかった。これらペプチドのアミノ酸配列などについては、他の発表^{3,9,23)}を参照せられたい。表2を眺めて気の付くことは、最近構造の決定されたものはいち早く全合成されることである。たとえば gramicidin A, bradykinin, kallidin などである。このことはどの研究分野でも同じであろうが、最近特にペプチド合成研究のスピードの非常に早くなったことを示している。

表2 生物活性ペプチド

ペプチド	構成アミノ酸の数	構造決定した年	全合成の年	活性の種類
1. 毒性ペプチド				
hypoglycin B	2	1959	1959	血糖低下
phalloidin	7	1955	合成中	キノコ毒
2. 抗生ペプチド				
a. 低分子環状ペプチド				
penicillin	2	1946	1962	抗菌性
b. 鎖状ペプチド				
gramicidin A	15	1964	1965	

c. アミノ酸のみよりなる環状ペプチド				
gramicidin S	10	1946	1957	
tyrocidin A	10	1954	1965	
d. 脂肪酸の結合した環状ペプチド				
polymyxin B ₁	10	1964	1964	
e. デブシペプチド				
actinomycin C ₈	10	1956	1960	
enniatin A と B	3(ア)+3(カ)*	1960	1963	
3. ホルモンペプチド				
a. 脳下垂体後葉ホルモン				
oxytocin	9	1953	1953	子宮収縮
vasopressin	9	1953	1954	血圧上昇
b. 脳下垂体前葉ホルモン				
α-MSH(α-メラニン生成刺激ホルモン)	13	1957	1959	メラニン生成
β-MSH	18	1956	1963	"
ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)	39	1956	1963	副腎皮質刺激
c. 膵臓ホルモン				
insulin	51	1955	1964(?)	血糖降下
glucagon	29	1956	合成中	血糖上昇
d. 作用ペプチド(血中タンパク質の活性断片)				
Val ⁵ -angiotensin II (ウシ)	8	1956	1958	血圧上昇
Ileu ⁵ -angiotensin II (ブタ)	8	1956	1957	"
bradykinin	9	1960	1960	血圧降下
kallidin	10	1961	1962	"
4. その他				
glutathione	3	1930	1935	補酵素
streptogenine	5~6	1941	1950	細菌生長促進

* N-メチルアミノ酸3つと α-オキシ酸3つよりなる。

VI. 生物活性ペプチド各論

多くの活性ペプチドについて各論的に紹介するのは、紙数の関係上不可能に近いので興味のあるものいくつかをとり上げることにする。

1. オキシトシン 表2中のある種のペプチドについて、そのアナログは大変多く合成されている。たとえばオキシトシンは(29)式のノナペプチドアミドであって、産科領域で実用化されている医薬品である。その

アナログはすでに百種以上のものが合成されているが、その目的としてそのペプチドの活性機構を知ろうとする基礎的立場および天然物以上の高活性あるいは副作用のない優秀なアナログを得るかも知れないという立

場より研究がなされている⁹⁾。

アナログとして、構成アミノ酸の種類をかえた合成研究は徹底的になされている。その結果の一部を示すと、天然オキシトシンの活性を500単位(mgあたり)とすれば、(29)のLeu⁸のみを類似のアミノ酸におきかえたIleu⁸-oxytocin(500単位)およびVal⁸-oxytocin(380単位)は天然物に近い活性を示すが、他は大抵の場合天然物よりはるかに低い活性しかもたない。たとえばPhe²-oxytocin(30単位)、Ser²-oxytocin(0.01単位)、Leu³-oxytocin(50単位)、Leu⁹-oxytocin(5単位)などである。(29)の環状部分に着目したアナログもある。(29)の環状部分は20個の原子より構成されているが、たとえば1位の半シスチンを半ホモシスチンにして環状部分にさらに原子を1つふやした形のアナログが合成された。あるいは4位のアスパラギン残基をイソアスパラギン残基(---CONHCH(CONH₂)CH₂CONHCO---)にして、環状部にやはりCH₂を1つ余計にふやしたアナログも合成されたが、この種のものには全く活性がなかった。あるいは、N端アミノ基にさらにペプチドを結合して鎖を延ばしたようなアナログも合成されているが、天然物よりはるかに活性は低い。

結局現在まで百以上のアナログのうちただ1つ、すなわちデスアミノオキシトシン(30)の生物活性(700単位)のみが、天然物のそれを超しただけである。

2. ACTH 新鮮な脳下垂体前葉部分を磨砕し、アセトンを加えて口取してアセトン粉末を作る。これを熱酢酸で抽出し、イオン交換クロマトグラフィーついで向流分配で精製する。このブタの精製品についてのアミノ酸配列研究の結果、1954年BellらおよびWhiteらは全構造を(31)のように決定した。ヒト、ヒツジおよびウシの脳下垂体よりも39個のアミノ酸よりなるACTHが

分離されているが、そのアミノ酸配列はお互に25~33の

アミノ酸残基のいくつかに変化がみとめられる。これは生物の有する遺伝様式が、その生体の作り出す生物活性ペプチドに微妙に反映していることを暗示する興味ある事実である。生物活性について簡単にふれると、ACTHはそれ自身でホルモン作用を示すのではなく、生体において副腎皮質に達してからその器官よりのコルチコイド(活性物質)の分泌を促進させる作用を有している。

ACTHのアナログ合成は、いくらかオキシトシンのそれと様相をことにする。アミノ酸配列の式(31)よりわかるようにACTHはきわめて複雑であるので、オキシトシンアナログのように、あるアミノ酸を他のアミノ酸で置きかえるアナログ合成は実際的には不可能に近い。それで酵素の活性中心研究に似たアプローチがとられた。すなわち、天然ACTHの全アミノ酸配列が活性に必要なのではなく、どこかのフラグメントが活性に関与しているという仮定がもうけられた。そして、ぼう大な合成研究の結果は(31)式中の6~10の部分が活性を示すのに重要なことを示した。事実、ペンタペプチド(32)は、弱いながらもACTHとしての活性を有す

る。さらに合成されたN端部の1~23のトリコサペプチド(Hofmannら合成)および1~24のテトラコサペプチド(Schwyzlerら合成)は、天然ACTHと同一の強さの活性を示すことが示された。只今、合成テトラコサペプチドは天然ACTHに代って医薬品として臨床的にも使用されつつある。これらのアナログ研究の一段落したあと、1963年にNature誌に発表されたSchwyzlerらの天然ACTH(31)の全合成は、実に見事な研究である¹³⁾。

3. インシュリン 膵臓の磨細物を塩酸酸性の希アルコール溶液で抽出して、塩化ナトリウムを加えて塩析沈殿させる。この塩析と等電点(pH 5.3~5.4)沈殿をくりかえし、さらにクロマトグラフィーにより精製する。ペプチドのみの状態では結晶しにくいので、当量の亜鉛などの金属とコンプレックスを作り結晶化する。その生物活性としては、哺乳動物にインシュリンを投与すると肝臓および筋肉のグリコーゲンが蓄積し、同時に血糖値は低下する。

アミノ酸数 51 個よりなり、2本のペプチド鎖がシス

(33)

チンの-S-S-ブリッジで相互に結合している。完全なアミノ酸配列の式は多くの成書に記載されてあるので、ここでは合成の立場より簡単化された配列の式で十分説明できるので、それを(33)に示した。

インシュリン合成は、他の生物活性ペプチド合成に見られない特徴がある¹⁴⁾。それは、はじめてタンパク質(インシュリン)が有機合成の対象になったことである。全合成の目的の1つは、つぎの点であろう。インシュリンも天然有機化合物の1つであって、Sangerらによりdegradativeに構造(アミノ酸配列)が決定されたわけ¹⁵⁾、その化学構造は全合成によって確立されなければならない。インシュリン合成はKatsoyannis(米)、Zahn(ドイツ)およびNiu(中国上海)の3つのグループにより取りあげられて、米国およびドイツのグループにより一応1964年に生物活性を示す物質の生成が報告された。しかしまだ結晶あるいは純粋なインシュリンが分離されないで、完全な全合成という立場からは、いましばらくの時日を必要とするであろう。表2中のインシュリン全合成の年の1964(?)は、この事情のためである。

この節において、現在までの逐次法による合成ペプチド(生物活性でないペプチドも含めて)の鎖長のレコードについて述べよう。結論として、筆者はSchwyzlerによるACTH(アミノ酸数39)の合成と考える。見かけのうえではインシュリン(アミノ酸数51)はより高分子であるが、その合成内容にレコードのうえでは問題がある。すなわちインシュリン合成においては、逐次的に21個のアミノ酸よりなるprotected A chainと、それとは別に30個のアミノ酸よりなるprotected B chainが合成された。それらは別々に、Na/liq NH₃処理により(34)および(35)にされた。(34)合成の詳細は後述のVII章を参照されたい。この当量ずつを混合して、空気をぶくぶく通して酸化して(33)のインシュリンにするわけであるので、逐次合成のうえから本質的には30個のアミノ酸よりなるペプチド合成に相当するように見うけられる。

4. グラミジジンSのアナログ この各論

の最後に筆者研究室における抗菌性ペプチド合成の研究を紹介したい。抗生ペプチドのうちグラミシジンS (36), チロシジン A, B および C²⁵⁾ (37) などのグループは共通の特徴をもっている。まず環状であること, 第2に1つ以上の D-アミノ酸を含むことおよび第3に1つ以上の塩基性アミノ酸を含むことである。これらの特

グラミシジン S

徴をそなえれば, より低分子のものでも抗菌性を示すのではないかと予想して, 2つのアミノ酸が環状化した D-Val-Orn, Orn-D-Phe などのジペプチド無水物15種近くを合成したが, いずれも不活性であった¹⁴⁾。そこで環の大きさが重要かと思ひ, さらに環の大きいものの合成をくわだてた。経験的に環状トリペプチドの合成は不可能であり, 環状テトラペプチドの合成もきわめて低収量であるので, 環状ペンタペプチドの合成をこころみた。いくつかを合成中であるが, (38)のみは合成が完了し, かつ抗菌性テストが終了した。これには抗菌力がな

かった²⁶⁾。環状ヘキサペプチドについては, 2種類の合成をこころみた。そのうちの1つ (39) は, 天然物 (36) と (37) に共通の1~5のペプチド鎖を含むものであ

たが, 残念なことにこれも抗菌性を示さなかった¹⁶⁾。

平行して, グラミシジンS (36) のどのアミノ酸残基が活性に重要であるかを研究中である。たとえば, (36) 中の D-Phe^{4,4'} を D-Leu^{4,4'} にした (40) は, 天然物と

同一の活性をもっている。ただいままで得た結果を表3に示してみた。これらのうち興味をひくのは, これまでグラミシジン, チロシジンなどの構成アミノ酸のうち抗

表3 グラミシジンSアナログの抗菌力

化 合 物	抗 菌 力*
gram S (36)	100
Gly ^{1,1'} -gram S	0
Daba ^{2,2'} -gram S	100
Lys ^{2,2'} -gram S	100
D-Leu ^{4,4'} -gram S (40)	100
D-Val ^{4,4'} -gram S (41)	—**
L-Phe ^{4,4'} -gram S	—**
Gly ^{5,5'} -gram S (42)	500
Sar ^{5,5'} -gram S	—**

* *B. subtilis* の発育阻止能力 (合成培地使用)

** 化合物の合成は完成したが, 抗菌テストはまだ行なわれていない。

菌力に対して重要と考えられていたプロリンを, グリシンにかえたアナログ (42) の抗菌力の大変に強いことである²⁷⁾。筆者らは, この化合物 (42) は立体的 conformation の研究 (グラミシジンSのそれと, どのようにちがうか), 細菌発育阻止の抗菌機構の研究などの材料として興味深いものと, 考えている。

話は前後するが, 合成についてごく簡単にふれる。IV章の3節 (アミノ基の保護) に (39) 合成の例があるので, まず環状ヘキサペプチドの合成を考える。アミノ酸残基をラセミ化させないカップリング法を採用して, 結局 pMZ 化されたヘキサペプチド活性エステルを合成する。pMZ をはずして (14) にし, ついで環状化するとオルニチンの δ-アミノ基が Z 化された環状ヘキサペプチドになる。これを還元して (39) の塩酸塩を結晶状に得るわけである。環状デカペプチドを (41) を例にして説明しよう。[11] 式のようにして合成した (25) をつぎのように処理して (41) にする。

VII. インシュリン A 鎖の合成

ペプチド合成の計画において, 低分子の場合は比較的

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
	Gly	Ileu	Val	Glu	Glu	Cy	Cy	Ala	Gly	Val	Cy	Ser	Leu	Tyr	Glu	Leu	Glu	Asp	Tyr	Cy	Asp
					NH ₂										NH ₂			NH ₂			NH ₂
a																					
b																					
c																					
d																					
e																					
f																					
g																					
h																					
i																					
j																					
k																					
l																					
m																					
n																					
o																					

図1 インシュリン A 鎖の合成

略号は、Z(NO₂) (p-ニトロカルボベンゾキシ), NP (p-ニトロフェニルエステル), NH (ヒドラジド), N₃ (アジド), ONB (p-ニトロベンジルエステル) などである。

簡単である。たとえば H-A-B-OH なるジペプチドを考えよう。原料アミノ酸のアミノ基とカルボキシル基の保護およびカップリングの方法には数種類の選択の余地はあるが、カップリングの回数は、A と B の縮合の 1 つしか考えられない。トリペプチド (H-A-B-C-OH) の場合には A と B, A-B と C, B と C, A と B-C の 4 つのカップリングの回数の可能性がでてくる。さらに高分子ペプチドになると、可能なカップリングの回数は急速に増加する。とくに、合成の対象となる最近の生物活性ペプチドは高分子のものが多く、カップリング順序の計画は合成の第一歩として重要なものである。合成順序の計画をするには、いろいろのやり方があるが、これまで発表された高分子ペプチドの合成順序を眺めることは有用なことである。

生物活性ペプチド合成の具体例の説明は、数種類に限っても膨大になるので、ここでは 1 例としてインシュリン A 鎖合成を図 1 に示し、合成過程について筆者の気の付いた点を述べることにする。

図 1 は Katsoyannis らによって 1963 年に報告されたもので、文献の所在は 1~9 のノナペプチド²⁸⁾, 12~21 のデカペプチド²⁹⁾ および最終的のヘンアイコサペプチド³⁰⁾である。アシルアミノ酸とアミンコンポーネントとのカップリングに、MA 法などよりアシルアミノ酸活性エステルを圧倒的に多く使用している。これは、最近の高分子ペプチド合成の 1 つの傾向のようである。Gly¹ のアミノ保護に Z(NO₂) 基を使用したのは、もちろん Z 基でも差支えないわけであるが、Z(NO₂) 基を含む化合物は Z 基のそれより結晶性のよいとされているためである。

ラセミ化を起さないように、各種のフラグメントを合成するのに stepwise elongation を利用している (最も長鎖のものは、j 行の 5~9 ペプチド)。しかしラセミ化について、2 個所疑問点がある。すなわち、d 行の 18~19 のアシルジペプチドと、j 行の 1~4 のアシルテトラペプチドの MA, DCC によるカップリングのため、Tyr¹⁹ と Glu⁴ の残基は部分的にラセミ化していないかという疑問が残る。l 行の 1~9 のアシルノナペプチドの場合も DCC を利用しているが、C 端アミノ酸は Gly⁹ であるのでラセミ化の恐れはない。

f 行の 11~12 のものを HBr/TFA (トリフルオロ酢酸) で処理したのは、もし常法の HBr/AcOH で Z をはずすと Ser¹² の水酸基がアセチル化されるため、それをさけようとしたのであろう。その他、メチル、エチル、ベンジルエステルをもつアシルペプチドエステルに HBr/AcOH を加えて脱アシルしている段階が非常に多

く、その場合の部分的脱エステル化が気にかかる。S-ベンジルシステイン残基を含む場合はやむを得ないが、たとえば c 行の 8~9 の Z-ジペプチドエステルの脱 Z 化は、明らかに接触還元によった方がよいように思われる。

最終段階の Na/liq NH₃ 処理で、S-ベンジル基のはずれるのは常法であるが、さらに 17 と 21 位のベンジルエステルも還元的に除去されている。

VIII. おわりに

以上で生物活性ペプチドの有機合成の最近の動向について紹介した。紙数の関係もあって、説明すべき事項の取捨選択にアンバランスのあるのが残念である。たとえば、アミノ酸単量体の重合による生物活性のあるポリアミノ酸合成にほとんどふれることができなかった。ともあれペプチド合成技術はいまなお進歩しており、かつ新しい生物活性ペプチドもつぎつぎと発見され合成の対象となりつつあるので、これからも生物活性ペプチド合成の様相の大巾に変化することが予想される。

(昭和 40 年 8 月 26 日受理)

文 献

- 1) A. P. Ryle, F. Sanger, L. F. Smith, R. Kitai, *Biochem. J.* **60** 541 (1955)
- 2) 安藤, 化学と工業 **17** 341, 466 (1964)
- 3) K. Hofmann, P. G. Katsoyannis, "The Proteins" (Ed. by H. Neurath) Vol. I Academic Press, New York (1963) p. 54
- 4) 泉屋, 蛋白質核酸酵素 **9** 306, 431, 598, 670, 846, 928, 1014, 1274 (1964)
- 5) J. P. Greenstein, M. Winitz, "Chem. of the Amino Acids" Vol. II J. Wiley and Sons, New York (1961) p. 763
- 6) E. Katchalski, M. Sela, H. I. Silman, A. Berger, "The Proteins" (Ed. by H. Neurath) Vol. II Academic Press, New York (1964) p. 406
- 7) N. Izumiya, J. S. Fruton, *J. Biol. Chem.* **218** 59 (1956)
- 8) J. S. Fruton, "The Proteins" (Ed. by H. Neurath) Vol. I Academic Press, New York (1963) p. 190
- 9) K. Hofmann, *Ann. Rev. Biochem.* **31** 213 (1962)
- 10) 矢島, 矢内原, 化学の領域 **17** 597 (1963)
- 11) L. Bichowsky, A. Berger, J. Kurtz, E. Katchalski, *Arch. Biochem. Biophys.* **65** 400 (1956)
- 12) R. Schwyzler, S. Sieber, H. Kappeler, *Helv. Chim. Acta* **42** 2622 (1959)
- 13) R. Schwyzler, S. Sieber, *Nature* **199** 172 (1963)
- 14) N. Izumiya, T. Kato, Y. Fujita, M. Ohno, M. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Japan* **37** 1809 (1964)
- 15) F. Weygand, K. Hunger, *Chem. Ber.* **95** 1, 7 (1962)

- 16) T. Kato, M. Kondo, M. Ohno, N. Izumiya, *Bull. Chem. Soc. Japan* **38** 1202 (1965)
- 17) 加藤, 牧角, 大野, 泉屋, 日化 **83** 1151 (1962)
- 18) L. Zervas, M. Winitz, J. P. Greenstein, *J. Org. Chem.* **22** 1515 (1957); 泉屋, 牧角, 日化 **78** 662, 1768 (1957)
- 19) R. Roeske, *Chem. & Ind.* **1959** 1121
- 20) J. R. Vaughan, Jr., R. L. Osato, *J. Am. Chem. Soc.* **74** 676 (1952)
- 21) J. C. Sheehan, G. P. Hess, M. Goodman, *ibid.* **77** 1067 (1955)
- 22) M. Bodanszky, *Nature* **175** 685 (1955)
- 23) 赤堀, 大川, 榊原 “生物化学ハンドブック” (児玉編) p. 144 (1962) 技報堂
- 24) 奥田, 蛋白質核酸酵素 **10** 323 (1965)
- 25) M. A. Ruttenberg, T. P. King, L. C. Craig, *Biochem.* **4** 11 (1965)
- 26) 泉屋, 加藤, 牧角, 大野, 青柳, 近藤, 脇, 未発表
- 27) H. Aoyagi, T. Kato, M. Ohno, M. Kondo, N. Izumiya, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 5700 (1964)
- 28) P. G. Katsoyannis, K. Fukuda, A. Tometsko, *ibid.* **85** 1681 (1963)
- 29) P. G. Katsoyannis, K. Suzuki, A. Tometsko, *ibid.* **85** 1139 (1963)
- 30) P. G. Katsoyannis, A. Tometsko, K. Fukuda, *ibid.* **85** 2863 (1963)

一書評一

「触媒調製および試験法」

(触媒工業講座 第5巻 触媒学会編)

編集責任者 荻野義定

A5判 480頁 2200円 地人書館発行

斯波忠夫教授を刊行委員長とする触媒工業講座全10巻のうちの第6回配本である。このような触媒工学の大系だった書物が、わが国に上梓されたことは、本当に嬉しいことだし、われわれ直接間接に触媒と関係する研究者にとって、きわめて有難いことである。さて、本書は、触媒に関する研究の如何なる場合でもまず第一歩である触媒の調製とその試験法を、各項目に最も専門的な方々が、分担執筆されており、このことが、企画の面のみならず、各内容の面でも、全くユニークな一冊の書物となっている。

目的物を有利につくり出すための触媒を探索し、これを実用化させようとしている研究者にとって、ときに、よい触媒への到達は、運が良かったと思われることもある。けれどもこの運も、実は日常の触媒調製とその試験に対する細心の注意と、先人の開拓した触媒のキーポ

イントの正確な把握をもとにして、よりよいものへの到達しようとするたゆまぬ努力なくしては所詮獲得できないのではなかろうか。この点に関して、本書は、われわれに多くの示唆を与えながら、親切な手引きをしてくれる非常に良い実験書といえよう。そして、その内容の大分類が、1. 固体触媒調製時の問題点と調製実例。2. 特殊触媒の考え方、調製および取り扱い方。3. 触媒活性試験法。4. 特殊性能試験法。となっており、総計22名の著者が動員されていることでもうかがえるように、かなり広汎なとりあががされている。恐らく、各方面の方々に、広く参考となり実験室から手離せなくなる方が多いのではなかろうか。ただ、398ページ以降、第4巻「触媒基礎測定法」に改載予定の、X線回折、電子線回折、電子顕微鏡の各節が出てくる。それは、何らかの都合でこうなったのであろうし、巻末にもことわり書きがあるとはいうものの、目次欄にも、また本文中も、なにも区別がなく、一冊の書物の中で、2・3, 2・4, 2・5 という同じポイント分類が二重に出現し混乱した扱いがされたことは、はなはだ残念である。しかも、索引欄は、これらの節の事項はとりあげられていないようである。再版のときは是非一考願いたい。最後に、本書の出現が契機となって、今後新しい触媒調製法、取り扱い法が、権威ある実験書形式で、逐年刊行されたら誠に素晴らしいことだと思うが、虫の良い考えであらうか。(北畠 道俊)