

氏名	岩井潤 いわいじゅん
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第201号
学位授与の日付	昭和53年9月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	サメ脳下垂体中葉 β 型メラニン細胞刺激ホルモンの合成研究

(主査)
論文調査委員 教授 矢島治明 教授 山科郁男 教授 井上博之

論文内容の要旨

1974年 Lowry らはサメ (*Squalus acanthias*) の脳下垂体中葉の α -および β -メラニン細胞刺激ホルモン (MSH) の構造を解明し、ついで Pickering らは別のサメ (*Scyliorhinus canicula*) の β -MSH の構造を決定した。これらの研究によって、非哺乳動物の中葉にも哺乳動物と同様に2種の MSH が存在することがはじめて明らかになり、動物のホルモンの進化の過程を知るうえに貴重な知見がもたらされた。

以上のサメ中葉ホルモンのうち、*acanthias* α -MSH は哺乳動物の α -MSH とほぼ類似の構造を有し、既に合成も行なわれた。しかしここに解明された2種の β -MSH は、His-Phe-Arg-Trp の tetrapeptide core を有する点で哺乳動物の β -MSH と構造上の共通点を有しているが、アミノ酸組成はかなり異なったものである。またペプチド鎖長においても、*canicula* β -MSH (I) は、既知の β -MSH と同様に octadecapeptide であるが、*acanthias* β -MSH (II) は hexadecapeptide であって、相互に構造上の差異が認められる。今回著者は上記新しく構造解明された2種のサメ β -MSH (I)、ついで (II) の全合成を行なった。

サメ β -MSH の構造

Scyliorhinus canicula β -MSH (I)

H-Asp-Gly-Ile-Asp-Tyr-Lys-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ala-Pro-Met-Asp-Lys-OH

Squalus acanthias β -MSH (II)

H-Asp-Gly-Asp-Asp-Tyr-Lys-Phe-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Ser-Val-Pro-Leu-OH

I. *canicula* β -MSH (I) の合成

canicula β -MSH の構造上の特徴はC末端近くに Met 残基を持つことである。このため接触還元で α -アミノ保護基を除去する方法を避け、トリフルオロ酢酸 (TFA) で脱保護しつつペプチド鎖を延長し、最終段階の脱保護には弗化水素を用いることにした。この方針に従って α -位のアミノ基保護には PMZ を、また側鎖官能基の保護を必要とするアミノ酸誘導体としてはこれに適した Asp (OBzl), Arg (Tos), Lys (Z) を採用した。合成ルートは図に示すように8位と13位の Gly 残基に不整炭素がないことに着目し、

まず区分ペプチドAを、PMZ-Ser-Val-NHNH₂とH-Pro-Leu-OBzlとをアチド法で結合後、PMZ-Trpを活性エステル法で導入して合成した。つぎに区分ペプチドBおよびCを、既知の方法にならない、活性エステル法、アチド法で段階的にペプチド鎖を延長して合成した。

以上合成した区分ペプチドを順次図に従って結合したが、ただTFA処理に際して、Trpの分解防止には、前に使用したメルカプトエタノール含有アニソール存在下よりも、2%エタンジチオール含有アニソール存在下の方が良好であることを認めた。

ここに得られた保護hexadecapeptideを*canicula* β -MSHと同様弗化水素処理し、生成物をAmberlite CG-4Bで酢酸塩にした後、Sephadex G-25のブタノール-酢酸-水(4:1:5)系による分配クロマトグラフィーにより精製した。これは*acanthias* β -MSHが*canicula* β -MSHに比して多少水に溶けにくかったからである。

以上合成した*canicula* β -MSH、および*acanthias* β -MSHは構造にかなりの差異があるにもかかわらず、*Rana pipiens*を用いる*in vitro*の活性試験で、ともに 1.8×10^9 MSH U/gの活性を示し、これらはほぼ文献記載の天然品の活性に相当するものであった。

以上著者は2種のサメ β -MSHの合成を完成することができたが、これは哺乳動物以外の脳下垂体 β 型中葉ホルモンの最初の合成である。

論文審査の結果の要旨

本論文はサメ脳下垂体中葉より分離された2種の β 型メラニン細胞刺激ホルモンの全合成に関するものである。

従来各種哺乳動物の脳下垂体中葉ホルモン(MSH)に関しては、動物に共通な α 型と、動物によって種差のある β 型の2種類の存在することが知られ、これらはそれぞれ全合成されるに至っている。しかし非哺乳動物の中葉ホルモンに関しては、1974年、Lowryら、Pickeringらが、それぞれサメ(*Squalus acanthias*)の α 、 β 型MSH、および別種のサメ(*Scyliorhinus canicula*)の β 型MSHの構造を解明したのが最初である。すなわち進化の非常におくれていると考えられているサメもまた哺乳動物と同様の2種のMSHを有することがはじめて明らかにされた。このうち α -MSHは哺乳動物とほぼ同様の構造であるが、 β -MSHは哺乳動物に比して構成アミノ酸組成がかなり異っている。またペプチド鎖に於ても*canicula* β -MSHは哺乳動物の β -MSHと同様にoctadecapeptideであるが、*acanthias* β -MSHはhexadecapeptideである。

著者のこれら2種の β -MSHの全合成はいずれも最終段階に於て、弗化水素で脱保護する方針のもとに行われたが、特に合成上に注意された点は、N末端部に位置するAsp-Gly残基の導入である。従来より本基は塩基によりコハク酸型中間体をへて $\alpha \rightarrow \beta$ 転位しやすいことが知られている。このためstepwise導入法以外に、モデル実験を通じて、塩基を使用しなければ、この転移を考慮することなしに、このdipeptide区分を導入出来ることを検討後本合成が行われた。またペプチド鎖の延長に際してトリフルオロ酢酸によって α -アミノ保護基を除去する際に、トリプトファン残基に生ずる副反応の抑制には、従来のメルカプトエタノールの添加よりもエタンジチオールの添加が有効であることを知り、本合成に応用し

た。

以上の合成は非哺乳動物の β -MSH の全合成として最初のものであり、脳下垂体中葉ホルモンに関する比較内分泌学的研究に貢献するものと考えらる。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。