

氏名	山内広世 やまうちひろせ
学位の種類	農学博士
学位記番号	論農博第861号
学位授与の日付	昭和55年7月23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	ウナギカルシトニンに関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 池田静徳 教授 岩井保 教授 石橋武彦

論文内容の要旨

カルシトニン (CT) は、血清 Ca 低下作用を有するポリペプチドホルモンである。これまでにブタ、ウシ、ヒツジ、ヒト、ラットおよびサケから単離精製された CT について、それぞれのアミノ酸配列が明らかにされ、また生理作用が調べられている。しかし、その構造と生理活性との関係、生理作用、薬理作用などはまだ不明なところが多い。

本論文はウナギより単離精製された CT の構造、生物活性、生物学的安定性、免疫学的性質、生理作用、ならびに合成誘導体である [Asu^{1,7}]-ウナギ CT の活性および安定性について詳細に研究した結果をとりまとめたものである。研究成果の概要は次のとおりである。

1. ウナギから抽出精製された CT は32個のアミノ酸からなり、1位と7位のアミノ酸は S-S 結合をしており、C末端はプロリンアミドであった。このウナギ CT はサケ CT と同等の生物活性を有し、サケ CT とは26, 27および29位のアミノ酸配列を異にするだけであった。
2. ウナギ CT のラットにおける血清 Ca 低下作用の持続時間は、ブタ CT のそれよりも長く、サケ CT とほぼ同等であった。またウナギ CT はラットまたはヒトの血清中においてブタ CT およびサケ CT よりも安定であった。
3. モルモットで調製したウナギ CT 抗血清は、ブタおよびヒトの CT とは交叉反応を示さなかった。またウナギ CT はサケ CT 抗血清と弱い交叉反応を示したが、ブタ CT またはヒト CT の抗血清とは交叉反応を示さなかった。
4. ウサギに各種 CT を静注した際には、ウナギ CT はブタ CT に比べて安定であり、ウナギ CT とヒト CT の安定性には差はなかった。
5. ウナギ CT の純品をウナギに投与して血清電解質および滲透圧に対する影響を調べた結果、血清の Ca 濃度は低下せず、また高 Ca 血症としたウナギの血清 Ca 濃度にも CT 投与群と対照群との間に有意差を見出し得なかった。そこでさらに雌銀ウナギにサケ脳下垂体抽出物を注射して卵巢の成熟度と CT との関係調べた結果、血清 CT 濃度は卵巢の成熟に伴って増加し排卵時に最高になることがわかった。血

清 Ca 濃度も卵巣成熟とともに上昇した。これらの結果から、CT はウナギの卵巣成熟と密接な関係を有し、とくに産卵期における骨吸収抑制作用を示すものと推察した。

6. ウナギ CT の S-S 結合を $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 結合に変えた合成誘導体である [Asu^{1,7}]-ウナギ CT の血清 Ca 低下作用、ウサギに静注した際の安定性および免疫化学的性質などを調べ、この合成誘導体は天然ウナギの CT と全く同じ生物活性および安定性を有することを明らかにした。

7. これまでに各種動物から単離精製されている CT の一次構造、比活性、分泌器官、安定性などを比較整理して、CT を3つの系列すなわちブタ CT 系列 (ブタ, ウン, ヒツジ), ヒト CT 系列 (ヒト, ラット), およびサケ CT 系列 (サケ, ウナギ, ニワトリ) に分類し、ウナギ CT はサケ CT にきわめてよく似たものであることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

動物の血清 Ca 低下作用を有するカルシトニン (CT) は発見されてからまだ10余年しか経過していない新しいホルモンである。魚類の CT に関しては、サケの CT が各種哺乳動物の CT に比べて高い活性を有し、またその血中濃度も著しく高いことが知られている。このことは、魚類においてこのホルモンが重要な生理的役割を果たしていることを示唆するとともに、魚類は CT 抽出源としてよい材料であることを示している。

著者は、まず日本で入手しやすいウナギから CT を抽出精製してその構造決定を行い、既にアミノ酸配列がわかっているサケ CT とは32個のアミノ酸のうち26, 27および29位のアミノ酸を異にするだけであることを明らかにしている。さらに、ウナギ CT はその構造のみならず生物活性、生物学的安定性および免疫化学的性質もサケ CT によく類似し、ブタ CT およびヒト CT とはきわめて異なることを明らかにしている。このウナギ CT は著者によりわが国では初めて純品として得られた CT であり、その化学構造と比較生化学的性質が明らかにされた成果は評価されてよい。

ついで、ウナギにおけるこのホルモンの生理作用を調べ、CT は卵巣成熟時の骨吸収抑制に重要な役割を演ずるものと推察している。この知見は、魚類の骨代謝とくに奇形発生の機構に重要な示唆を与えるものである。さらに、CT の合成誘導体である [Asu^{1,7}]-ウナギ CT が天然ウナギの CT と同等の生物活性および安定性を有することを明らかにし、このホルモンの臨床応用への可能性を示している。

以上のように本研究は、魚類とくにウナギの CT について、その化学構造、生物活性、生物学的安定性、免疫化学的性質および生理的役割を明らかにするとともに、臨床応用に関する基礎資料をも提供しており、魚類生理学および水産化学の進歩に寄与するところが大きい。

よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。