

氏名	久保一雄 くぼかずお
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第50号
学位授与の日付	昭和41年9月27日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	α-メラニン細胞刺激ホルモンの活性区分における立体異性体の合成研究
論文調査委員	(主査) 教授 上尾庄次郎 教授 山科郁男 教授 富田謙吉

論文内容の要旨

α -メラニン細胞刺激ホルモン、すなわち α -MSH は動物の脳下垂体中に存在するペプチド性ホルモンの一つであって、メラニン顆粒を細胞中に拡散させて皮膚を黒化させる作用を有するホルモンの代表的なものである。この α -MSH の構造は Harris 等によってすべてL体のアミノ酸残基から構成され、次式で示されることが明らかにされた。



従来より、脳下垂体抽出物を稀アルカリで処理すると他のホルモン作用は消失するにもかかわらず、高いメラニン細胞刺激ホルモン活性が残存するという現象が知られていたが、それが何に起因するものかという事は不明であった。1963年にいたり、Lee 等は α -MSH を稀アルカリで処理するとその構成アミノ酸残基は部分的にラセミ化を起こすが、本品はなお天然品と同程度の活性を保持していることを報告した。しかし、このことはラセミ体が天然のL体と同程度の高い活性を有することを意味し、生化学的に疑問のもたれるところである。

したがって、著者は α -MSH を構成するアミノ酸残基の立体配置と活性との関連性を検討することを意図し本研究を行った。幸い α -MSH には L-His-L-Phe-L-Arg-L-Try-Gly という活性区分の存在することが Hofmann 等によって確立されているので、著者はこの活性区分のLアミノ酸残基を系統的に順次Dアミノ酸残基で置きかえた各種のペプチド立体異性体を合成し、それらの活性を検討した。その結果、一見奇異と考えられていた上記のアルカリ処理を受けた α -MSH の示す活性と構造上の関連性を合成面より明らかにすることができた。

1. 活性区分ペプチドの稀アルカリ処理

著者は活性区分ペプチド、L-His-L-Phe-L-Arg-L-Try-Gly〔I〕を合成し、これを0.1規定の水酸化ナトリウムで100°、10分間処理したところ、各構成アミノ酸残基は部分的にラセミ化していることを認めた。しかしこの際、本品のMSH活性はかなり増大していることを観察した。こゝに得た活性区分

に関する知見は α -MSH のラセミ体が高い活性を保持するという上記 Lee 等の報告と基本的な点において一致する。

2. D-His-D-Phe-D-Arg-D-Try-Gly の合成とその活性

まず MSH 作用の発現にはたして L 配置のアミノ酸残基が必要か否かを検討する目的で、活性区分〔I〕の光学的对掌体、D-His-D-Phe-D-Arg-D-Try-Gly〔II〕を合成した。本品は MSH 活性を示さず、むしろ α -MSH および活性区分〔I〕に対して抑制的に作用することを観察した。以上はペプチドホルモンの研究分野において、光学的对掌体を検定しようとする最初の試みを提供したものであり、またペプチド性の MSH 拮抗体を得た最初の知見でもある。しかし、ひるがえって MSH 活性の観点からすれば、やはり少くとも分子中のいずれかの部分に L 配置のアミノ酸残基を必要とすることが判明した。

3. ペンタペプチドモノ D 置換立体異性体の合成とそれらの活性

活性区分〔I〕の MSH 作用発現には少くとも一部 L 配置のアミノ酸残基が必要であるならば、それはどのアミノ酸残基かということが問題になる。そこで著者は活性区分〔I〕の個々の L アミノ酸残基を系統的に順次 D 体で置換した 4 種のペンタペプチドを合成し、これらの MSH 活性を検討した。その結果、D-His 異性体 D-His-L-Phe-L-Arg-L-Try-Gly〔III〕および D-Arg 異性体 L-His-L-Phe-D-Arg-L-Try-Gly〔IV〕はともに不活性であった。したがって本分子中 2 個の塩基性アミノ酸残基、His および Arg の L 配置が活性発現に必要であると判断されるにいたった。また D-His 異性体〔III〕は全 D 異性体〔II〕と同様〔I〕に対して拮抗性を示した。

一方、D-Phe 異性体 L-His-D-Phe-L-Arg-L-Try-Gly〔V〕および D-Try 異性体 L-His-L-Phe-L-Arg-D-Try-Gly〔VI〕はそれぞれ 1×10^6 MSH U/g., 1×10^5 MSH U/g. の活性を示した。したがって、Phe および Try は MSH 作用に対して立体特異性はないものと判断されるにいたった。なお D-Phe 異性体〔V〕および D-Try 異性体〔VI〕は活性区分〔I〕よりも高い活性を示したが、これが何に起因するのかが不明である。以上により活性区分〔I〕中の個々のアミノ酸残基の立体配置と活性との関連性が明確となった。

4. ペンタペプチドジ D 置換立体異性体の合成とそれらの活性

ペプチド中の個々のアミノ酸残基は立体的に相互に影響しあっている可能性が強い。そこで著者は、この影響と活性との関連を検討するため、分子中に 2 個の D アミノ酸残基を含む数種のペンタペプチド立体異性体を合成し、それらの活性を検討した。これらのうち 2 個の塩基性アミノ酸残基をともに D 体に置換した D-His-L-Phe-D-Arg-L-Try-Gly〔VII〕は不活性であったが、Phe および Try をともに D 体に置換した L-His-D-Phe-L-Arg-D-Try-Gly〔VIII〕は 1×10^6 MSH U/g. の活性を示した。一方、D-Phe を含むペンタペプチド、D-His-D-Phe-L-Arg-L-Try-Gly〔IX〕および L-His-D-Phe-D-Arg-L-Try-Gly〔X〕はそれぞれ 5.5×10^4 MSH U/g., 2.1×10^4 MSH U/g. の活性を示した。このことは D-Phe 異性体〔V〕自身が活性区分〔I〕よりもかえって非常に高い活性を示すことと何らかの関連性があるように考えられ、さらに上記したように活性区分〔I〕を稀アルカリで処理すると分子がラセミ化し、ひとたび Phe がラセミ化すれば His や Arg がラセミ化しても、本ペプチドが失活し難いことを示唆する。また活性区分〔I〕のアルカリ処理によって生成したラセミ体が示す増強された MSH 活性が主として Phe のラセ

ミ化に起因していることを推定することが可能となった。

以上著者は、 α -MSH の活性区分ペプタイドの立体異性体の合成を通じて、その構成アミノ酸残基の立体配置と活性との関連性を解明した。こゝに得た基礎的な知見からアルカリ処理によってラセミ化した活性区分〔I〕、ひいてはラセミ化した α -MSH がともに失活しないという特異な現象に可能な説明を与えた。なお本研究途上において全D異性体〔II〕およびD-His異性体〔III〕が α -MSH に対して一種の拮抗体のような作用を示すという興味ある知見を得ることができたことは内分泌化学上有意義と考える。

論文審査の結果の要旨

本論文は脳下垂体中の α -メラニン細胞刺激ホルモンの活性区分、L-ヒスチジル-L-フェニルアラニン-L-アルギニン-L-トリプトフィルグリシンにおける各種立体異性体を合成し、各アミノ酸残基の立体配置と活性との関連性を明確にしたものである。このとき著者は分子中のL-フェニルアラニンおよびL-トリプトファン残基をそれぞれD型に置換すると活性がかえって増強されることを明らかにしたがこれは従来より知られていた現象、すなわち稀アルカリ処理をうけた脳下垂体抽出物、あるいはアルカリによってラセミ化した α -MSH がなお高いMSH活性を維持するという特異な現象に対して適切な説明を与えるものである。

なお著者は本研究において全部D型のペプタイドを合成したが、これは生物活性ペプチド合成化学上最初のことであり、それが α -MSHに拮抗作用を示すことを明らかにしたことは内分泌化学上注目すべき事実である。

これらの研究はペプチド化学の進歩に貢献するところ大なるものがある。

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定する。