

氏 名	堀 端 建 吾 ほり ばた けん ご
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 6 号
学位授与の日付	昭 和 36 年 12 月 19 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	キヌレン酸-6- ^{14}C の酵素的合成ならびにその酵素的分解 に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 早 石 修 教 授 田 部 井 和 教 授 井 上 章

論 文 内 容 の 要 旨

キヌレン酸がトリプトファン代謝産物であることは今世紀の初期にすでに明らかにされている。しかしキヌレン酸が生体内でさらに分解されるものか、あるいはトリプトファン代謝の終産物であるのか、もし分解されればどのような機構によるものかなどについては長らく未解決であった。

ある種の微生物においてキヌレン酸がさらに分解されることはキノリン代謝経路として知られていたが、この酵素系を無細胞としてとりだすに至らなかったため、キヌレン酸代謝の詳細はごく最近まで不明であった。

われわれはトリプトファン代謝の一環としてキヌレン酸代謝機構の問題をとりあげ、最近早石およびその共同研究者らは緑膿菌の一種から無細胞抽出に成功した酵素系により、キヌレン酸は分解されてグルタミン酸アラニンおよび酢酸などを生成することが明らかにされた。

キヌレン酸の 2, 3 および 9 位を ^{14}C で標識しておこなったそれぞれの実験結果から 9 位の ^{14}C はグルタミン酸の α -カルホキシル にのみ集中して見いだされたのに反し、2 位および 3 位の ^{14}C (いずれもキヌレン酸のピリジン核部) はグルタミン酸の 2, 3, 4, 5 位にほとんど一様に分布していることが明らかとなった。

この現象はグルタミン酸生成機構の多様性を示唆するもので、その機構をさらに明らかにするために本研究ではまずキヌレン酸のベンゼン核部を標識したキヌレン酸-6- ^{14}C を相当位置標識の放射性トリプトファンより酵素的に合成し、これをさらに基質として酵素反応をおこなった結果生成した放射性グルタミン酸をイオン交換クロマトグラフィーなどにより分離精製したものについて、その構成炭素原子を逐次炭酸ガスとして放出して吸収剤に捕捉のうえつづいてバリウム塩として比放射能を測定する方法で ^{14}C 分布について検討した。

その結果、キヌレン酸の 6 位の ^{14}C はグルタミン酸の 4 位に集中して見いだされた。

以上の研究成績をさきのキヌレン酸-9- ^{14}C 、-2- ^{14}C および -3- ^{14}C をもちいて得られた結果と照合し

てみると、キヌレン酸が分解してグルタミン酸になる径路は少くとも二つはあり、その一つとしてキヌレン酸の9, 10, 5, 6, 7位の炭素原子がそのままの配列でグルタミン酸の1, 2, 3, 4, 5位の炭素骨格を形成することが明らかとなった。

一方キヌレン酸の2位および3位もグルタミン酸の生成に関与しているが、このさいにはキヌレン酸のピリデン核部構成炭素間に細分化を生じた後に再合成がおこなわれるものかあるいは何等かの機構によりコハク酸のような対称型の物質を途中に生じてグルタミン酸における ^{14}C のrandomな分布を示すものか、いずれにせよキヌレン酸のベンゼン核部よりのグルタミン酸生成に比してピリデン核部よりのグルタミン酸生成の機構はかなり複雑であると思われる。このように本研究によりキヌレン酸が酵素作用をうけて分解され、そのベンゼン核部からは炭素鎖間の細断を伴わずにその配列のままでグルタミン酸の炭素骨格が形成されることが明らかとなり、キノリン代謝径路の機構の一端を解明することを得た。

論文審査の結果の要旨

トリプトファンの代謝産物の一つであるキヌレン酸については従来幾多の研究があるにもかかわらず、その代謝機構の詳細は不明であった。

著者らは ^{14}C で種々の位置を標識したキヌレン酸をもちいて反応生成物への ^{14}C の導入の様相を検討した。その結果キヌレン酸の2, 3, 9位の炭素原子はいずれも反応生成物の一つであるグルタミン酸の生成に関与しており、キヌレン酸の2位および3位の ^{14}C はグルタミン酸の構成炭素間にあまねく分布し、グルタミン酸の比放射性活性は元のキヌレン酸に対して約5倍の希釈をうけているのに反して、9位の ^{14}C はグルタミン酸の1位に集中し、しかもこのグルタミン酸の比放射性活性は元のキヌレン酸に比してほとんど希釈されていないという事実が明らかとなった。

一方著者は ^{14}C で6位を標識したキヌレン酸を酵素的に合成し、このキヌレン酸—6— ^{14}C をもちいて反応後、反応液より放射性グルタミン酸を分離精製した。このグルタミン酸を化学的に逐次分解して ^{14}C の分布を検討したが ^{14}C はグルタミン酸の4位にのみ集中しており比放射性活性の希釈も元のキヌレン酸と比較して約1.5倍である事実を明らかにした。

この研究成果を共同研究者谷内らが明らかにした事実、すなわちキヌレン酸の分解に際してその8, 9位間に開裂を生ずることと合わせて考えると、キヌレン酸の9, 10, 5, 6, 7位の炭素原子がその配列のまま、グルタミン酸の1, 2, 3, 4, 5位の炭素骨格を形成していることが明らかとなった。

このように本研究がトリプトファンのキノリン代謝径路の機構について重要な新知見を加え、学術上貢献するところが少くない。したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。