

Title	アセチルコエンザイムAカルボキシラーゼの基質および活性調節因子類縁体に関する研究
Author(s)	仁川, 純一
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	http://hdl.handle.net/11094/24588
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	仁 川 純 一
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 4 7 6 8 号
学位授与の日付	昭和 54 年 12 月 19 日
学位授与の要件	理学研究科 有機化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	アセチルコエンザイムA カルボキシラーゼの基質および活性調節因子類縁体に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 芝 哲夫 (副査) 教授 池中 徳治 教授 成田 耕造 教授 福井 俊郎

論 文 内 容 の 要 旨

アセチルコエンザイム A (アセチル-CoA) カルボキシラーゼは脂肪酸生合成の初発酵素であり、アセチル-CoA からマロニル-CoA の合成を触媒する。また本酵素はアロステリック酵素であり、脂質生合成の調節に関与する酵素として重要で、その活性は酵素量の変化および酵素の触媒能の変化により調節をうける。動物の酵素ではこの触媒能を調節するアロステリック因子として、阻害作用を有する長鎖脂肪酸-CoA と、活性化作用を有するクエン酸が知られている。そこでラット肝から精製した本酵素を用いて、基質および活性調節因子類縁体による効果を調べた。

まず基質であるアセチル-CoA の類似化合物として、そのチオエステル基中のイオウ原子がメチレンに置き換わったアセトニルデチオ-CoA の本酵素に対する効果を調べたところ、このものはアセチル-CoA と同様本酵素の基質となり得ることがわかった。またこの基質の変化生成物としての炭酸化化合物の構造を調べた結果、末端のメチル基が炭酸化されていることを明らかにすることができた。

次に活性調節因子である長鎖脂肪酸-CoA の阻害効果と構造との相関関係を調べるために種々の長鎖脂肪酸-CoA 類縁体を調製し、その阻害定数を測定した結果、長鎖脂肪酸-CoA の 3' 位のリン酸基の存在と脂肪酸部分の構造が重要な役割を果していると結論することができた。最近荻原らにより 1 モルのパルミトイル-CoA が 1 モルの酵素と可逆的に結合することにより本酵素の活性が阻害されることが見出されており、これらの結果から長鎖脂肪酸-CoA は本酵素の生理的調節因子であり、酵素の特定部位に結合することによりその活性が調節されていることが示唆された。そこでさらにこの結合部位の性質解明の手がかりとして、光親和標識を検討した。すなわちまず、 ω -アジド-[^3H]脂肪酸の簡便な合成法を確立することができたので、これを用いて ω -アジド-[^3H]パルミトイル-CoA を合成

シアセチル-CoAカルボキシラーゼの標識を検討した。また脂肪酸と高い親和性を持つことが知られている血清アルブミンの ω -アジド-[^3H]パルミチン酸による標識も検討した。その結果各々の蛋白質はこれらのアジド脂肪酸誘導体による光親和標識を行うことができることを明らかにすることができた。

次に本酵素の活性化因子であるクエン酸類似化合物のうち、トリクロロメチルイタマル酸およびそのラクトン体が本酵素に対し阻害作用を持つことを明らかにし、さらにこれらの化合物の塩素原子を除いたメチルイタマル酸およびそのラクトン体は本酵素に対し活性化作用も阻害作用ももたないことを見出した。さらに、本研究の途上トリフルオロ酢酸を用いる改良Schmidt反応およびN-ヒドロキシコハク酸イミドとのエステルを経由するカルボン酸からアルコールへの新しい合成反応を見出すことができた。

論文の審査結果の要旨

本研究は生体内における脂肪酸合成に関与する重要な酵素アセチルコエンザイムAカルボキシラーゼの基質の構造とその酵素活性に関する関係を有機化学的手法を用いて解明しようとしたものである。特にアセチルコエンザイムAの構造類似体アセトニルデチオコエンザイムAの酵素活性を調べ、その反応生成物の構造を確認し、また種々の長鎖脂肪酸コエンザイムA類縁体について本酵素に対する阻害作用を測定し、その基質分子における最も重要な構造部分を明らかにした。さらに長鎖脂肪酸コエンザイムAの酵素に対する結合部位を明らかにするという意欲的な問題に取り組み、この種の化合物では初めての光アフィニティラベリングを応用して、結合部位解明に対するパイオニア的成果を挙げた。この研究に付随して、脂肪酸からアルコールへのきわめて簡単な新転換反応を見出した。

以上のように本研究は酵素活性に対する有機化学的アプローチによる独自の研究方向を進めて貴重な業績を挙げたものであり、理学博士の学位論文として十分価値あると認めます。