Osaka University Knowledge Archive

Title	β-アラニン誘導体の生理化学的研究
Author(s)	青木, 正忠
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30106
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【1】

氏名・(本籍)	青木正忠（あおき まさただ）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 1953 号
学位授与の日付	昭和45年3月30日
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**β-アラニン誘導体の生理化学的研究**
論文審査委員	(主査) 教授 青沼 繁 (副査) 教授 上原喜八郎 教授 岩田平太郎 教授 三浦 喜温

論文内容の要旨

筋肉中に多量存在するアンゼリンおよびカルノシンやCo. A，ヘビの筋肉中に存在するオフィジンおよび鯨の筋肉にみられるベラニン等の構成アミノ酸であるβ-アラニンは一般蛋白質中には含まれない。このアミノ酸の発見は古く1900年にGulewitschが肉エキスから単離した頃にさかのぼる。またその研究において豚腎臓transamidinaseを用いた実験でamidine acceptorになるということ，Pyruvic acid dehydrogenase活性化作用，放射線防禦作用，モルモットの摘出小腸収縮抑制作用およびモルモット子宮収縮促進作用が認められているが，β-アラニンが動物体内ではアンゼリンおよびカルノシンの形で最も多く存在しているとすればこれらジペプタイドの作用を追求することによりはじめてβ-アラニンの生体内意義も解明出来るのではないかと考えた。そこでまず体内各部位でのペプタイドの生合成を分布の違い，即ち臓器特異性の面から検討し，更にこれらペプタイドを構造と活性の関係から追求する目的でβ-アラニン誘導体の合成を行ない，アンゼリンおよびカルノシン等の生理作用と比較，検討した。

まず生合成に関してはβ-アラニン-2-^{14}C，DL-アスパラギン酸-3-^{14}Cおよび，L-ロイシン-U-^{14}Cをそれぞれラットに投与してその体内分布を検討した。なおこの際アンゼリン-カルノシン分画はStein-Mooreの方法によって得た。その結果β-アラニン-2-^{14}CおよびDL-アスパラギン酸-3-^{14}Cともにアンゼリン-カルノシン分画に取り込まれており，しかもその割合いはほぼ等しい。しかしアスパラギン酸がDL-体であることを考慮すると，実際にはもっと大きいことが考えられ，この事実はアスパラギン酸が脱炭酸してβ-アラニンを通りアンゼリン，カルノシンになる経路も存在するが，この他にも合成経路が存在する可能性を示している。一方，L-ロイシンではアンゼリン-カルノシン分画にカウントがみられないことからこの両者に特異的と考えられる。またアンゼリン-カルノシン分画から薄層クロマトグラフィーによりアンゼリンおよ

びカルノシンを分離し，その放射能を測定したところ β-アラニン，DL-アスパラギン酸ともにカルノシンに多く取り込まれていることを認めた。

次に構造と活性の関係を追求するため β-アラニン誇導体をいくつか合成した。それら化合物としては酸性アミノ酸の L-グルタミン酸，中性アミノ酸の L-ロイシン，塩基性アミノ酸の L-ヒスチジン，有核アミノ酸の L-フェニルアラニンおよび特殊アミノ酸の β-アラニンとのそれぞれのペプタイドと β-アラニンのアミノ基にコール酸をつけた cholyl-β-alanine 等である。

まず β-アラニルペプタイドの中では β-alanyl-L-glutamic acid に多種類の生理作用が認められた。ガマ摘出心臓作用を八木-Straub 法で検討したが，25μg で心搏振幅の収縮位減少を認めた。

しかしアンゼリンのような作用の反転は認められなかった。また本物質で前処置しておいてカルシウムイオンを添加するとカルシウムの作用が抑制される。しかし EDTA の作用とは異なっていた。ラット摘出心臓に関しては 500μg/ml で収縮位の抑制を示し，またこの際灌流液の滴下速度も正常の⅓に減少した。なおアンゼリン，カルノシンにはこのような作用は認められない。更に血圧に関しては 15mg/rabbit で一時低下後持続的上昇作用を認めたが，アンゼリンの場合下降性を示している。この際最初低下が現われているのは血管収縮より以前に心臓抑制のみが現われているためと思われる。そこで平滑筋収縮作用をモルモット摘出腸管によって調べた。結果は100μg/ml で腸管を Ach 10^{-6}g/ml の約½の収縮を示し，さらに Ach で収縮を示したものに本物質 100μg/ml を加えると収縮が増強するということから Ach と作用部位を異にしていると思われる。またラット摘出子宮に対しては直接収縮作用は示さないが，本物質 150μg でオキシトシン 0.1mU/ml と拮抗した。この作用はアンゼリンの 17.5μg に比べるとはるかに弱い。ヒヨコ心筋への ^{32}P の取り込みについてアンゼリンでは抑制されるのに反し，本物質は1％の危険率でその取り込みを増加した。そこで更に燐酸代謝について2，3実験した。まず酸化的燐酸化では本物質が対照に比して無機燐の消費を増加することにより P/O 値の増加を示した。

また血清無機燐に関しては1時間目に9％の増加をみた。そこでこのような生理作用のみられた β-alanyl-L-glutamic acid の毒性試験を行なったが 3.36 g/Kg と余り強いものではなかった。また本物質をトリチウム化し，その体内分布を検討したところ，大腸・小腸の消化器系および精のう・前立腺の生殖器系に分布の特徴が認められ，このことは既述の生理作用と何等かの関連性があるのではないかと考えている。

cholyl-β-alanine に関してはコール酸と同様の腸肝循環をするか，またその際腸内細菌に対してどのように影響をおよぼし，また代謝されるかを検討し，SS 培地への利用を試みた。腸肝循環についてはトリチウム化 cholyl-β-alanine を生成し，使用したが，ラット投与後1時間後には小腸および小腸内容物に殆んどカウントが存在したのに反し，24時間後には小腸・小腸内容物のみでなく，大腸，大腸内容物・糞にもカウントがみられ，このことは cholyl-β-alanine が腸肝循環することを示している。また腸内細菌による分解の様子をみるため24時間後の小腸・小腸内容物についてブタノール抽出を行ない，薄層クロマトグラフィーにかけたところ大部分 cholyl-β-alanine として存在することが認められ，腸内細菌により分解されにくいことを示した。また

微生物の増殖におよぼす影響については B. subtilis, S. cerevisiae および S. carlsbergensis 増殖は抑制するが，E. coli 等グラム陰性菌には何等影響しなかった。また抑制を示す菌に対しては酸素消費やグルコースの代謝に関しても抑制を示した。またＳＳ培地に添加した場合デオキシコール酸よりもやや強い作用を有し，低濃度でも抑制的で特にサルモネラの選択培地として有効であることがわかった。

なおこの阻害機構を検討するために cholyl-β-alanine-^{3}H が菌体に取り込まれるかみたが，取り込まれておらず，このことは糖の菌体への取り込みを培地成分と菌体膜との相互関係の場で抑制した結果と考える。

以上本研究より

(1) β-アラニンとアスパラギン酸より特異的にカルノシン，アンゼリンに生合成される。

(2) カルノシン，アンゼリン以外の β-アラニン誘導体として多くの生理作用（ガマ・ラット摘出心臓収縮位抑制作用，家兎血圧の一時低下後持続的上昇作用，モルモット摘出子宮でのオキシトンとの拮抗作用，ヒヨコ心筋への ^{32}P 取り込み増加，酸化的燐酸化の促進および血清無機構の増加）を持った β-alanyl-L-glutamic acid を合成した。

(3) cholyl-β-alanine はコール酸同様の腸肝循環を示し，糖の菌体への取り込みを培地成分と菌体膜との相互関係の場で抑制した結果 B. subtilis, S. cerevisiae および S. carlsbergensis 等の増殖を阻害し，サルモネラに対する選択培地としてＳＳ培地に利用可能である。

論文の審査結果の要旨

β-アラリン誘導体につき，その生理化学的作用を検討し，β-アラニル-L-グルタミックアシッド：コーリール-β-アラニンなどが薬として使用出来る事を認めた。従って本論文は薬学博士としての価値を有するものと認める。