



Title	新しい方法による生理的に重要なペプチドの合成に関する研究
Author(s)	犬飼, 紀喜
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30324
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	犬 飼 紀 喜
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 2136 号
学位授与の日付	昭和45年10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	新しい方法による生理的に重要なペプチドの合成に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 金子 武夫 (副査) 教授 松島 祥夫 教授 中川 正澄 助教授 榊原 俊平

論 文 内 容 の 要 旨

1、ペプチドの合成における最も重要な中間体の一つであるN-アシルアミノ酸、及び、N-アシルペプチドの活性エステル類の新合成法を、開発した。この方法を、「トリフルオロ酢酸法」と、命名した。この方法によれば、フェノール類、チオフエノール類、及び、N-ヒドロキシ琥珀酸イミド類のトリフルオロ酢酸エステル類は、ピリジン中において、N-アシルアミノ酸、又は、N-アシルペプチドと、容易に、エステル交換反応を行ない、相当するN-アシルアミノ酸、又は、N-アシルペプチドの活性エステルを高収率で、与える。又、この方法は、中間体である活性エステルを単離せずに、直接ペプチドを合成する方法（ニペプチドの直接合成）にも、有効に使用する事が、出来た。

2、降圧作用を持つ生理活性ペプチドとして知られている「ブラジキニン」を、「トリフルオロ酢酸法」により合成し、好収率で、目的物を得た。得た「ブラジキニン」は、なんら精製する必要はなく、高純度で、高い生理活性を示す事が判った。

3、システインのチオール基に結合されたS-エチルメルカプト基の性質を、検討した。その結果、チオール基の保護基として、エチルメルカプト基は、システイン含有ペプチドの合成に、充分使用する事が出来、又、必要な時に、チオフエノールと処理すれば、容易に除去しうる事が、判明した。この方法を、重要なホルモンである「オキシトシン」の合成に、適用し、その目的を達する事が出来た。（合成は、液相法によった。）

4、「固相法によるペプチドの合成法」における担体として、「フェノール樹脂」を用いる方法を、開発した。この新方法は、いくつかのオリゴペプチドの合成に、簡便に適用された。C-末端のN-アシルアミノ酸は、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド法により、樹脂に導入された。ついでペプチド鎖は、メリフィールド法と同様に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド法か、又は、活性エ

ステル法により、N-アシル-アミノ酸を用いて次々に、樹脂上で延長された。出来上ったN-アシル-ペプチドは、アルカリ加水分解、アンモノリシス、又は、ヒドラジノリジスにより、それぞれN-アシル-ペプチド、N-アシル-ペプチドアミド、又は、N-アシル-ペプチドヒドラジドとして、樹脂から脱離された。この場合、C-末端のアミノ酸は、フェニルエステル結合により樹脂と結合しているため、アンモノリシス、及び、ヒドラジノリシスによる樹脂からのN-アシル-ペプチドの脱離は、メリフィールド法の場合より、より容易である。この方法を「オキシトシン」の合成に適用した。システインのチオール基の保護基には、前述のエチルメルカプト基を用いて合成を行ない、その目的を達する事が出来た。

論文の審査結果の要旨

犬飼君の論文はペプチドの新らしい合成法に関するもので、三つの主要部分からなっている。その一は、ペプチド結合を作る重要な方法の一つにN-アシルアミノ酸およびN-アシルペプチドの活性エステルを利用する方法があるが、これらを作ることはそれほど簡単ではない。犬飼君はフェノール類、チオフエノール類およびN-ヒドロキシコハク酸イミド類をトリフルオロ酢酸無水物と処理して簡単にできるエステル類がピリジン中でN-アシルアミノ酸、またはN-アシルペプチドと容易にエステル交換して相当するN-アシルアミノ酸またはN-アシルペプチドの活性エステルを高収率で興えることを見出した。この方法によるとエステル交換で副生するのは水溶性のトリフルオロ酢酸のみであるから、生成した活性エステルを単離することなく直接ペプチド合成ができる利点をもっている。著者はこの方法を用いて降圧作用のあるブラジキニンの合成を試みた結果高純度のものを収率よく得ることができた。

次の二点は、システインのチオール基の保護基としてS-エチルメルカプト基(C_2H_5-S-S-)がシステインペプチドの合成に使用できること、またその脱離はチオフエノール、チオクリコール酸との処理で容易に行なうことを見出し、これを脳下垂体後葉ホルモンであるオキシトシンの合成に応用して目的を達した。

次の三は固相法によるペプチド合成法におけるMerrifieldの担体の代りに、はじめてフェノール樹脂を用いる方法を開拓したもので、樹脂とアシルアミノ酸との結合はN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド法によった。この方法によると樹脂とアミノ酸との結合はフェニルエステルとなっているので、生成したペプチドを加アンモニア分解または加ヒドラジン分解によってそのアミドまたはヒドラジドとしても容易に脱離し得られる利点があり、この方法を実際にオキシトシンの合成に適用して成功した。

以上犬飼君の研究はペプチド合成法に関する新らしい方法を考案し、実際に生理活性のある重要なペプチドの合成に適用して好結果を得たものであって、ペプチドの合成化学に寄与するところ大きく、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認められる。