OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ハイプシン、N6-（4-アミノ、2-ハイドロキシブチル）-2、6-ジアミノカプロン酸、について
Author(s)	今岡, 信夫
Citation	大阪大学, 1974, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30942
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【6】

氏名・(本籍)	今岡信夫
学位の種類	医学博士
学位記番号	第2988号
学位授与の日付	昭和49年1月31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	ハイプシン、N^6-(4-アミノ、2-ハイドロキシブチル)-2、6-ジアミノカプロン酸、について
論文審査委員	(主査) 教授 佐野勇 (副査) 教授 山野俊雄　教授 和田博

論文内容の要旨

〔目　的〕

脳のアミノ化合物の分離同定の一連の研究中に、一つの未同定のアミノ酸を発見した。この研究はこの物質の単離、構造決定、体内分布、生合成経路を明かにすることを目的としたものである。

〔方法ならびに成績〕

1）ハイプシンの単離および構造決定：ウシ脳200個(82kg)のトリクロル酢酸抽出液(120ℓ)を Amberlite IR-120、H^+型に通し、1Mピリジンで中酸性アミノ酸を除去したのち、2Mアンモニアで塩基性アミノ酸を溶出した。この塩基性アミノ酸分画を Amberlite CG-50、NH^+_4型に通し、水で洗いイミダゾールアミノ酸を除き、塩基性脂肪族アミノ酸をアンモニアで溶出した。この分画の一部を濾紙電気泳動を行い、ニンヒドリンで発色すると、未知の一つのバンドが見られた。この物質を分離精製するため、Amberlite IR-120、NH^+_4型上でアンモニア濃度を段階的に上げて展開し、目的物質を含む分画を集めた。さらに Amberlite CG-50、NH^+_4型を用い0.25Mアンモニアで展開し、目的物質を精製し、塩酸塩として120mgの結晶を得た（融点234～238℃）。この物質の元素分析値はC:39.07、H:8.28、N:13.52、Cl:22.82%であり、実験式 $C_{10}H_{25}N_3O_3Cl_2$ によく一致している。NMRの分析、質量分析、過沃素酸－過マンガン酸カリによる酸化でβ-アラニンとリシンが生成されることおよび沃化水素－赤燐による還元でN^6－(4-アミノブチル)-2、6-ジアミノカプロン酸が生成されることから、単離物質をN^6-(4-アミノ、2-ハイドロキシブチル)-2、6-ジアミノカプロン酸と構造決定した。

2）ハイプシンの動物体内の分布：ハイプシンの定量はアミノ酸分析器を用いた。ハイプシンのラッテ体内分布を検討した結果脳に最も高濃度で肝、腎、筋、血液、腸にも存在していた（1－8nmoles/g組織）。家兎とウシの神経系でハイプシンは大脳および小脳に高濃度に分布し、末梢に向って濃度が低下する分布様式が見られた。ラッテ脳のハイプシンは生後2週間で出現し、2ケ月で成熟値に達した。

ヒト尿中への排泄量は1～2nmoles/mgクレアチニンで年令、性別によって有意差は見られなかった。
3）蛋白質のハイプシン：ウシ脳12個（4.4kg）から精製した蛋白質分画（400g）を6N塩酸中100℃20時間加水分解し、この分解中から上記の方法で、塩基性脂肪族アミノ酸分画を得た。この分画中の多量のリシンとアルギニンを除くため、Amberlite IR-120、NH^{+}_{4}型に通し、アンモニアで展開した。この条件では目的物質はリシンとアルギニンの間の分画に溶出されるので、この分画を集め、さらにAmberlite IR-120 、NH^{+}_{4}型に通し、0.5Mアンモニアで展開した。目的物質はジメチルアルギニンとともに溶出されたので、Amberlite CG-50、NH^{+}_{4}型を用いアンモニアで展開し、目的物質を単離した。この単離物質のアミノ酸自動分析における溶出時間、濾紙電気泳動および濾紙クロマトグラフィー上の性質はハイプシンと全く一致した。両者のダンシル誘導体の簿層クロマトグラフィーでのRf値もダンシルハイプシンのそれと全く一致した。またこの物質は過沃素酸－過マンガン酸カリによる酸化でβ－アラニンとリシンに分解した。以上の結果は蛋白質中にハイプシンが存在することを示している。ハイプシンの組織蛋白質中の分布を家兎を用い検討した。ハイプシンは家兎の組織蛋白質中に広く分布し、そのうちでも肝の蛋白質中に比較的多く含まれていた（20～50nmoles/g蛋白）
4）ハイプシンの生合成：^{14}C－リシンをラッテ腹腔内に投与し、24時間後に瀉血屠殺し、蛋白質分画（48g）を精製した。この蛋白質分画から上記の方法で、ハイプシンを精製し、放射能が取りこまれていることを証明した。このことは蛋白質中のハイプシンは蛋白質中のリシン残基の修飾により生合成されることを示唆している。
〔総　括〕
ウシの脳のトリクロル酢酸抽出液から未知の一アミノ酸を単離し、構造決定し、ハイプシンと命名した。このアミノ酸の体内分布、脳内分布、成長による脳内濃度変化、ヒト尿中への排泄について検討した。またハイプシンがウシ脳の蛋白質中に存在することを見出し、蛋白質の構成アミノ酸であることを明らかにした。ハイプシンの生合成を放射性リシンを用い検討し、蛋白質中のリシン残基の修飾により生合成される可能性を示唆した。

論文の審査結果の要旨

蛋白質の構成アミノ酸としては1935年 Rose がスレオニンを発見して以来報告がなかったが1960年代になりヒスチジン、リシン、アルギニンのメチル誘導体の発見が報告され始めた。
この研究はウシ脳から1つの塩基性アミノ酸を発見し、それが蛋白質の構成アミノ酸であることを明らかにしたものである。その構造はN^{6}-(4-アミノ、2-ハイドロキシブチル)-2、6-ジアミノカプロン酸であり、リシンに4-アミノ、2-ヒドロキシブチル基が附着した構造であるところから、ハイプシンと命名し、また蛋白質のリシン残基の修飾により生合成されることを明らかにしたものである。したがってこの研究は蛋白質のリシン、ヒスチジン、アルギニン残基のメチル化や、プロリン残基の水酸化と同様に蛋白質の修飾という点で、蛋白質化学の発展に寄与するものである。