The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ウシ血漿高分子キニノーゲン（フィツジェラルド因子）の化学構造の研究
Author(s)	韓, 龍男
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31607
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

【13】

氏名・(本籍)	韓(はん)　龍(ようん)　男(なむ)
学位の種類	理　学　博　士
学位記番号	第　3864　号
学位授与の日付	昭和52年3月25日
学位授与の要件	理学研究科　生物化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**ウシ血漿高分子キニノーゲン（フィツジェラルド因子）の化学構造の研究**
論文審査委員	(主査) 教授 藤井　節郎 (副査) 教授 成田　耕造　教授 倉橋　潔　助教授 岩永　貞昭

論文内容の要旨

キニノーゲンは，活性ペプチド・ブラディキニンの前駆蛋白質で血中には分子量の異なる高分子型(HMW)と低分子型(LMW)が含まれている。ウシ血漿のHMW型とLMW型は，それぞれ分子量76,000と50,000の酸性糖蛋白質で両者はアミノ酸，糖組成のほか血漿カリクレインに対する感受性などが異なる。またHMW型については最近血液凝固の開始反応の必須因子として注目されている。こうした生理機能の異なるHMWとLMWキニノーゲンの化学構造上の相違を明らかにする目的で本研究に着手した。

1)．HMWキニノーゲンに血漿カリクレインを作用させると，キニンとほぼ同じ速度で糖ペプチド(Fragment 1·2と命名，分子量13,900)が遊離され，時間とともにFragment 1とFragment 2(His-rich peptide)に分解されることを見い出した。しかし血漿以外の膵，尿，蛇毒カリクレインでは上記のペプチドの遊離は殆どみられず，またLMW型からは組織カリクレインによってキニンのみが遊離された。従ってFragment 1·2の遊離は血漿カリクレインの特異的作用によると考える。Fragment 1·2は110個のアミノ酸残基およびガラクトサミン，ガラクトース，シアル酸からなる糖鎖を含み，その全アミノ酸配列を図の如く決定した。この構造でとくに注目される点は(i)HisとGly残基（各22個）が集中して存在しかつLys残基（13個）が多いこと，(ii)His-Gly-X型ないしGly-His-X型の繰り返し配列が数多くみい出されること，(iii)O-グリコシド型の糖鎖を4ケ所で結合すること，(iv)アミノ酸置換によるgenetic variantが存在すること，(v)糖鎖を全く含まないVariant(Fragment X)が見い出されることなどである。またFragment 1·2, Fragment 2およびFragment Xは血液凝固の開始反応を強く阻害した。

2)．HMWとLMWキニノーゲンにそれぞれ血漿および蛇毒カリクレインを作用させ，キニンフリー蛋白質を調製した。それらはH鎖とL鎖のポリペプチド鎖からなり，各鎖の末端分析から，H鎖とL鎖は両母体蛋白質のN末とC末側に位置することが分った。HMWとLMW型由来のH鎖は両者とも分子量48,000で，それらのN末端およびC末端構造(-Leu-Met-Lys-OH)，アミノ酸組成，ペプチド地図が相互に酷似し，またLMW-H鎖はHMW-H鎖に対するウサギ血清抗体と融合し1本の沈降線を生成した。一方，HMW型由来のL鎖の分子量は16,000で，LMW-L鎖の4,800と相互に著しい差が見い出された。またLMW-L鎖のN末端から12番目までの配列はHMW型に含まれるFragment 1·2のN末構造と一致するが，L鎖同志の配列上の相同性は全くなかった。以上の結果からHMWとLMWキニノーゲンの構造上の主な相違は，キニンにつづくC末側の領域にあることが明らかとなり，それらが両者の機能上の差異に関連する可能性が示唆された。

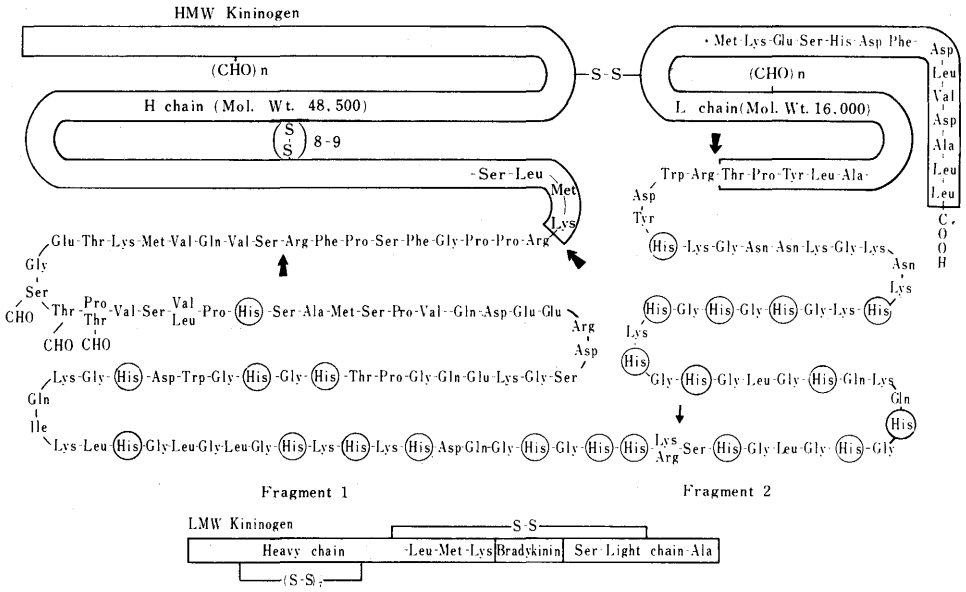

Fig. Schematic representation of the proposed sequence of polypeptide segments of HMW and LMW kininogens.

論文の審査結果の要旨

本研究はキニノーゲンより，各種カリクレインによるキニン産成機序およびそれ以外の活性ペプチド遊離をウシの材料として検討したものである。

キニノーゲンは高分子型(HMW)と低分子型(LMW)の二種類が存在していることが知られていたが，その生物学的意義は明らかでなかった。

HMWに血漿カリクレインを作用させるとキニン以外に糖ペプチドFragment 1·2が遊離することをを見出している。Fragment 1·2はさらにFragment 1および2に分解する。Fragment 1·2の全構

造を決定しているが，特に興味のあることはHis, GlyおよびLysが多く含まれていること，His-Gly-X, Gly-His-X型の繰り返し配列が数多いことである。またアミノ酸残基および糖鎖にgenetic variant を見出した。さらにFragment 1·2およびFragment 2には血液凝固開始阻害作用を認めた。このことは生物学的に極めて重要なことであると考えられる。膵，尿，蛇毒カリクレインではキニン以外のペプチドの遊離は殆ど見出されなかった。

キニンおよびペプチド遊離後のHMWおよびLMWキニノーゲンはheavy(H)およびlight(L)鎖よりなっている。それぞれ母蛋白質のNおよびC末端に位置していることを明らかにした。従ってキニンおよび遊離するペプチドは蛋白質分子の内部に存在することを示している。H鎖の方はHMWとLMWの間にアミノ酸組成，ペプチド配列また免疫学的に類似しているが，L鎖の方には両キニノーゲンで著明な差`がある。ことことは両者が相互に変換するものでなく，生物学的にもその意義を異にすることを明らかにした。

以上の論文は理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。