



Title	カルシトニン関連ペプチドの合成研究
Author(s)	森川, 忠則
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31960
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 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)	森 川 忠 則
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 4006 号
学位授与の日付	昭和52年6月15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	カルシトニン関連ペプチドの合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 芝 哲夫 (副査) 教授 成田 耕造 教授 乾 利成 助教授 下西 康嗣

論 文 内 容 の 要 旨

カルシトニンは、血清中のカルシウムおよびリン濃度を低下させる作用を有するペプチドホルモンで、これまでにブタ、ヒトおよびサケなど数種について構造決定および合成がなされている。動物の種によりアミノ酸組成は著しく異なっているが、いずれも32個のアミノ酸よりなるペプチドで、1位と7位にシステインを有し分子内にS-S結合による23員環を形成している点は共通である。我々は、さきにオキシトシン、バソプレシンについてその不安定なS-S結合をC-C結合に置き換えても本質的な生体活性に変わりはないことを合成的に証明することができたので、カルシトニンについてもその考え方が当てはまるであろうと考え本研究を開始した。しかしながら、長鎖ペプチドの合成を行なう場合、低分子ペプチドの合成に有用な方法もそのままでは応用できない場合があり、あらためて検討しなおさなければならない問題が多い。本研究では、まず保護基の選択、主鎖の延長法、中間体の精製法、ラセミ化の問題、環化法などにつき個々に再検討を加えて長鎖ペプチドの合成法を検討した。本研究の途中、成田らによりウナギカルシトニンの構造が推定されたので併せてその合成を行ない天然物と諸性質が一致することを確認し、推定構造式の正しいことを立証した。このものは予想どおり極めて不安定な化合物で精製中にも活性が減少することをしばしば経験した。先にも述べたように本研究の主題は、S-S結合をC-C結合に置き換えたカルシトニン類似物の合成とそれらの生理作用を確認することである。ウナギカルシトニンについてC-C型(Asu型)を合成したところその生理活性値は3,400 MRC u/mgを示した(天然型: 4,200 MRC u/mg)。このことからカルシトニンに含まれるS-S結合およびN末のアミノ基は、活性発現には必ずしも必要なものでないことが明らかとなった。この物はS-S型とは異なり非常に安定で、その水溶液(pH=6)を65°Cにて2カ

月以上放置しても活性の低下は認められず、pH 10, 65°C にても 4 時間以上活性を持続した。さらにサケとヒト型カルシトニンについても Asu 型を合成し各々高活性体を得た。特にヒト型のものについては天然型の活性が 100 ~ 200 MRC u/mg と報告されているのに対し、本研究にて合成した Asu 型は 970 MRC u/mg の高い活性を示した。

Asu 型カルシトニンの免疫活性をウナギおよびヒト型について測定したところ、それらは各々天然型で得た抗体と完全に交叉することが判明した。天然型と Asu 型は Dose-responce curve や臓器抽出液による不活性化の実験においても同種の間では極めて似た挙動を示し、それらの作用機作はほとんど変わらないとの確証を得た。以上のことから安定な Asu 型カルシトニンは、医薬として診断用および治療用の両面でその応用範囲は極めて広いと考えられその展望についても述べた。

論文の審査結果の要旨

本論文は血清中のカルシウムおよびリン濃度を低下させる作用をもつ重要なペプチドホルモン、ウナギカルシトニンの全合成をはじめて行い、また天然カルシトニンの $-S-S-$ 結合を $-CH_2-CH_2-$ 結合に置換することにより、安定なしかも天然形に劣らない生理活性を示す新しい誘導体を合成したものであって、ペプチド合成化学の観点からも、またホルモンとしての実用面でも大きい貢献をなす業績である。

わが国で最初に発見されたウナギカルシトニンは 32 アミノ酸よりなるペプチドで、そのアミノ酸配列は成田らにより推定されていた。森川君はこのものの全合成を計画するに当って、まずその合成上の問題点を慎重に検討し、側鎖官能基の保護基の選択、フラグメント縮合における問題点、合成中間体の精製方法、ペプチド合成反応におけるラセミ化の対策とその検出法、 $-S-S-$ 結合の形成段階の問題などを予め周到に研究し、それぞれ独特な発想による解決法を見出した上で、きわめて困難が予想されるウナギカルシトニンの全合成にとりかかり、これに見事に成功して、成田らの推定構造の正しいことを実証した。

以上の研究はペプチド合成化学の分野において特記すべき成果であるが、同君はこの天然ウナギカルシトニンの合成で得た経験をさらに生かして、次に天然物の不安定性が分子中の $-S-S-$ 環状部の存在に基因することを認め、この部分を立体的に等価な $-CH_2-CH_2-$ 結合に置換した $[Asu^{1,7}]$ -ウナギカルシトニン、 $[Asu^{1,7}]$ -サケカルシトニン、 $[Asu^{1,7}]$ -ヒトカルシトニンを相いついで合成した。これらは天然カルシトニンと同等あるいはそれ以上のホルモン活性を示したのみならず、天然形に比較して顕著な安定性を持つことが明らかになった。このような $[Asu]$ -カルシトニンが得られたことにより、将来高カルシウム血症、甲状腺機能亢進症などの疾病治療薬としての利用への期待が生じたのみならず、これを免疫学的に利用することにより甲状腺癌、肺癌等種々の病態をラジオイムノアッセイに基づいて診断するという重要な応用への可能性が生れたことにもなる。

以上のように本研究はわが国におけるペプチドホルモンの化学の前進に大きい寄与を果たしたと認められ、理学博士の学位論文として価値高いものであると信じる。