



Title	脳神経系におけるLeu-エンケファリン系オピオイドペプチドに関する研究：単離，構造決定と生体内分布について
Author(s)	南野，直人
Citation	大阪大学，1983，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33661
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

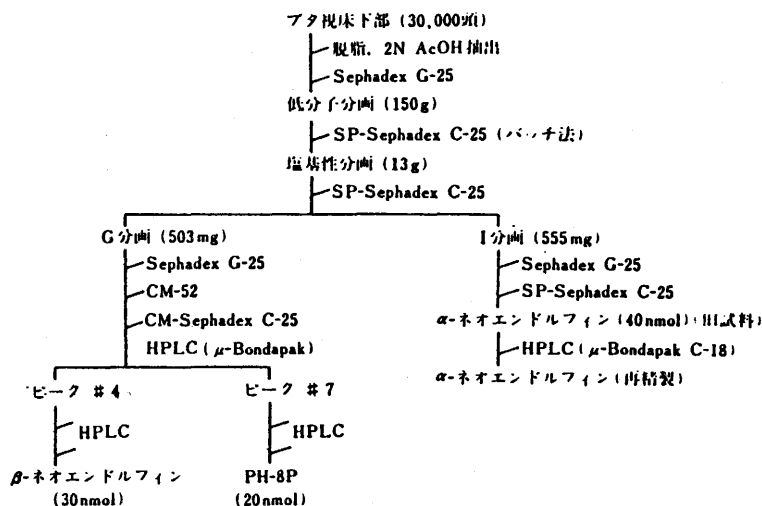
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・（本籍）	みなみの 野直人
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 6246 号
学位授与の日付	昭和 58 年 12 月 13 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	脳神経系における Leu—エンケファリン系オピオイドペプチド に関する研究 —単離，構造決定と生体内分布について—
論文審査委員	(主査) 教授 崎山 文夫 (副査) 教授 池中 徳治 教授 中川 八郎

論文内容の要旨

1975 年,内因性モルヒネ様物質として Met—および Leu—エンケファリンが発見されて以来,オピオイドペプチドに関する研究は急速に進展した。1978 年以来,私はブタ 3 万頭の視床下部酸抽出物から,未知の神経ペプチドを系統的に検索して来たが,その過程で新しいオピオイドペプチド, α -ネオエンドルフィン¹⁾を単離した。このペプチドは, Leu—エンケファリン構造を含む最初のペプチドであった。さらに精製法および活性検出法に改良を加え,未知のオピオイドペプチドの検索を進めた結果,新たに β -ネオエンドルフィン²⁾と PH—8P³⁾を単離,構造決定することができた。精製方法の概要を以下に示す。



いずれのペプチドも 20 ~ 40 nmol の微量でしか単離できなかったため、精製、構造決定にはかなりの困難が付随した。微量構造分析の結果、 α -ネオエンドルフィン、 β -ネオエンドルフィン、PH-8P の構造は以下のように決定することができた。この構造は合成ペプチドとの比較により確認した。

α -neo-endorphin : Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

β -neo-endorphin : Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro

PH-8P : Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile

これらのペプチドは、現在までに存在が明らかになった 5 種の Leu-エンケファリン系オピオイドペプチドの 3 種類に相当する。

3 種の“big” Leu-エンケファリンは、いずれも Leu-エンケファリンより強いモルヒネ様活性を示し、特に α -ネオエンドルフィンは Leu-エンケファリンの 21 倍の活性を有していた。

次にこれら 3 種の“big” Leu-エンケファリンに対する特異的で高感度の RIA を確立し、各ペプチドの生体内分布について検討した。その結果、下垂体後葉ではいずれのペプチドも nmol/g 湿組織と高濃度に存在し、特に β -ネオエンドルフィンが多かった。脳内では下垂体より濃度は低いが広く分布しており、視床下部で最も濃度が高かった。また α -ネオエンドルフィンと PH-8P、 β -ネオエンドルフィンとダイノルフィンの分布が非常に類似しており、前者のグループは後者の約 3 倍の濃度で存在した。これらの“big” Leu-エンケファリンは、中枢だけではなく脊髄や消化管にも広く分布しており、各ペプチドの割合は動物種によらず組織ごとにはほぼ一定に保たれていた。

以上のような α -ネオエンドルフィン、 β -ネオエンドルフィン、PH-8P の構造、モルヒネ様活性、生体内分布の結果より、これら 3 種の“big” Leu-エンケファリンが生体内で重要な生理的役割を担っており、前駆体より各組織の必要性に応じて選択的に生合成されているものと推定された。

論文の審査結果の要旨

エンケファリンは内在性のモルヒネ様物質で、鎮痛作用を持つペプチドである。南野君は 1978 年よりブタ視床下部の神経ペプチドを系統的に検索し、新たに 3 種類のオピオイドペプチド α -ネオエンドルフィン、 β -ネオエンドルフィンおよび PH-8P を発見し、それらを精製して化学構造を決定した。これらのペプチドは 8 ~ 10 残基のアミノ酸からできており、アミノ末端部分にロイシン・エンケファリン構造を持つ。同君は、さらに、生体内に多種類のオピオイドペプチドが存在する意義について検討するため、このペプチドのラジオイムノアッセイ法を確立し、高速液体クロマトグラフィと組合わせて、その生体内分布を定量的に調べた。その結果、脳や下垂体だけでなく、体の各組織には各種のオピオイドペプチドが種々の割合で分布することが明らかにされた。この知見は、内因性の鎮痛物質の生理的意義を解明する上で大変重要である。

以上南野君の論文は化学的基盤に立脚したオピオイドペプチド研究に資するところ大であり、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。