

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 副腎髄質エンケファリン前駆体の構造とそのプロセッシング酵素に関する研究   |
| Author(s)    | 水野, 健作  |
| Citation     | 大阪大学, 1983, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/33772">https://hdl.handle.net/11094/33772</a>   |
| 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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

|         |  |
|---------|--|
| 氏名・(本籍) | みずのけんさく<br>水野健作                              |
| 学位の種類   | 理学博士   |
| 学位記番号   | 第 6249 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  | 副腎髄質エンケファリン前駆体の構造とそのプロセシング酵素<br>に関する研究       |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授 崎山 文夫<br>(副査)<br>教授 池中 徳治 教授 倉橋 潔 |

### 論文内容の要旨

脳内モルヒネ・レセプターに結合する内在性リガンドとして、1975年、Met-enkephalin (Met-enk) と Leu-enkephalin (Leu-enk) が発見されて以後、数種のenk構造を分子内部にもったペプチドが単離された。それらは、脳下垂体から単離され、Met-enk構造をN-末端部にもつ $\beta$ -endorphin系ペプチド(第1群)と、Leu-enk構造をN-末端部にもつneo-endorphin・dynorphin系ペプチド(第2群)に分類できる。本研究において、申請者は、上記ペプチド群とは全く異なった構造をもつ一連のenk含有ペプチドをウシ副腎髄質から単離し、その構造を決定した。

BAM-12P: Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Arg-Val-Gly-Arg-Pro-Glu

BAM-22P: Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Arg-Val-Gly-Arg-Pro-Glu-Trp-Trp-Met-Asp-Tyr-Gln-Lys-Arg-Tyr-Gly.

これらのペプチドはN-末端にMet-enk構造をもち、直後に、プロホルモン・プロセシング・シグナルとして知られている塩基性アミノ酸対-Arg-Arg-が続いている。この構造は、既知のMet-enk含有ペプチドには見られなかった構造であり、Met-enkが $\beta$ -endorphinとは異なる前駆体から生合成されることをはじめて示したものである(第3群ペプチド)。

さらに、ウシ副腎髄質クロム親和顆粒中のenk含有ペプチドの系統的検索により、Met-enk, Leu-enk構造を1~数個含んだペプチド(BAM-18P, -25P, -50P, -77P)を単離した。これらのペプチドの構造から、enkは、副腎髄質中で、数個のenk構造をもち、Met-およびLeu-enkを共通に含んだ前駆体(プロエンケファリンA)から生合成されることが明らかとなった。

申請者は、また、ヒト褐色細胞腫中より、強いオピオイド活性を示すenk含有ペプチドadrenorphin

を単離した。この構造はTyr—Gly—Gly—Phe—Met—Arg—Arg—Val—NH<sub>2</sub>で、C—末端アミド構造を有している点の特徴である。

内在性enk含有ペプチドおよびenkは、他のペプチドホルモンと同様に、前駆体構造中で、両端を塩基性アミノ酸対 (Lys—Argなど) で挟まれている場合が多い。申請者は、本研究において、塩基性アミノ酸対を認識して、プロエンケファリンAおよびBAM—12PからMet—enk を切り出す新しい型のプロセシング酵素をウシ副腎髄質クロム親和顆粒より部分精製した。本酵素は、至適pH 5.5付近で、チオールプロテアーゼの一種である。その基質特異性、生成物のHPLCによる同定から、従来プロホルモンのプロセシングに関与すると考えられてきたトリプシン様およびカルボキシペプチダーゼB様酵素とは異なる型のプロテアーゼであることを示した。

### 論文の審査結果の要旨

脳内モルヒネ・レセプターに結合する内在性リガンドとしてメチオニン・エンケファリン及びロイシン・エンケファリンが発見されて以来、エンケファリン構造を分子内部に持つ数種のペプチドが脳下垂体より単離されている。水野君は、メチオニン・エンケファリン構造を持つ第3群のオピオイドペプチドをウシ副腎髄質より単離し、その構造を明らかにした (BAM—12P, —20P, —22P)。これらのペプチドは、N末端部のエンケファリン構造に続いて塩基性アミノ酸対を持ち、 $\beta$ -エンドルフィンとは異なる前駆体から合成されることを示した。同君は、エンケファリン含有ペプチドの系統的検索を進め、4種の“big”エンケファリン (BAM—18P, —25P, —50P, —77P)を単離し、それらの構造を決定した。これら一連の構造研究の結果、副腎髄質においては、数個のエンケファリン構造を持つ前駆体のプロセシングにより、エンケファンが生成することが明らかにされた。さらに、同君は、ヒト褐色細胞腫より強力なオピオイド活性を持つ新しいタイプのアドレノルフィン (オクタペプチド、C末端アミド化) を発見し、構造を決定した。

水野君は前駆体からエンケファリンを遊離させる機構を解明するため、ウシ副腎髄質クロム親和顆粒よりプロセシング酵素を部分精製し、その作用機構を研究した。その結果、同君は一段階のプロセシング機構を提唱した。

以上の通り、水野君の論文はエンケファリン前駆体の構造解明とエンケファリンの生成機構の生化学的研究に新しい道を開いたものであり、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。