

Title	トリプシン及びトリプシン様酵素とカザール型阻害剤との相互作用
Author(s)	永田, 清
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34821">https://hdl.handle.net/11094/34821</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)	なが 永	た 田	きよし 清
学位の種類	理	学	博 士
学位記番号	第	6 7 5 8	号
学位授与の日付	昭和 60 年 3 月 20 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	トリプシン及びトリプシン様酵素とカザール型阻害剤との相互作用		
論文審査委員	(主査) 教授	福井 俊郎	
	(副査) 教授	崎山 文夫	教授 池中 徳治

### 論 文 内 容 の 要 旨

膵臓内で種々の原因により活性化をうけたトリプシンを制御すると考えられているヒト膵臓分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) で代表されるカザール型阻害剤とトリプシン型酵素との相互作用をいくつかの系について調べ比較した。

1) ヒトトリプシンと似た阻害スペクトルを示す放線菌 *Streptomyces erythraeus* のトリプシン様酵素 (TLE-Se) の、日本産ウズラ卵白オボムコイド (QO) をリガンドとするアフィニティクロマトによる、簡便かつ高収率の精製法を確立した。

2) ヒトトリプシンと TLE-Se で共通のカザール型阻害剤である QO はそのドメイン II とドメイン III で TLE-Se を結合し阻害したが、pH 8 ではドメイン III の方が  $10^6$  倍も大きい見かけの会合速度定数 ( $k_a$ ) を示した。 $k_a$  の pH 依存性及び大部分のカルボキシル基をアミド化したドメインの TLE-Se に対する挙動より、QO ドメイン II の場合ある酸性アミノ酸残基が TLE-Se との会合反応に影響をおよぼしていることがわかった。

3) やはりカザール型阻害剤であるニワトリオボムコイド (CO) は、Green-Work の方法では TLE-Se に対する阻害は検出されなかったが、さらに Lineweaver-Burk 法により調べ直したところ、TLE-Se を拮抗的に阻害し、その時 CO のドメイン I 及びドメイン II の反応部位ペプチド結合が TLE-Se により特異的に加水分解されることがわかった。

4) ヒト膵液より精製した PSTI とトリプシンを用い両者の相互作用を調べたところ、前述の組合せのうち TLE-Se と QO ドメイン III との相互作用と似た傾向を示した。ヒトトリプシンとヒト PSTI の系では、他の場合と比べると、アルカリ pH においても強い阻害が見られるのが特徴であった。このことは通常ア

ルカリ性である膵液中においても活性化トリプシンを阻害する必要があるということに適合しているものと思われる。

以上より、カザール型阻害剤とトリプシン型酵素の示す相互作用は、安定な複合体を形成する場合と解離しやすい複合体を形成する場合に分類できることが示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

生体内にはタンパク質分解酵素を阻害するタンパク質の存在することがよく知られているが、その中でカザール型阻害剤と呼ばれるものは動物体内において、トリプシンのようなセリンプロテアーゼを特異的に阻害し、膵臓内でのトリプシン活性の制御に関与しているものと考えられている。

永田君は膵臓失患の診断や治療にカザール型阻害剤を利用するための基礎として、日本産ウズラ卵白とニワトリ卵白のオボムコイドを選び、それらと微生物の生産するトリプシン様酵素との相互作用を詳細に調べ、相互作用に対する種々の因子の影響と構造的な根拠を明らかにした。さらに、それらの結果から、カザール型阻害剤とトリプシン型酵素の示す相互作用には少なくとも2つの型が存在することを示唆した。

以上のように、永田君の論文は膵臓内でのトリプシン活性の制御に関する基礎的条件を明らかにしたものであり、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。