The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	免疫増強活性を有する微生物産生ペプチドFK-156およびその誘導体の研究
Author(s)	武野, 秀一
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34914
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

【15】

氏名・（本籍）	武野秀一（たけの ひでかず）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6630 号
学位授与の日付	昭和 59 年 10 月 18 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	**免疫増強活性を有する微生物産生ペプチド FK-156 およびその誘導体の研究**
論文審査委員	（主査）教授 北川 勲 （副査）教授 池原 森男　教授 枡井雅一郎　教授 田村 恭光

論文内容の要旨

結　論

近年，分子生物学の発展を基盤として，生体の防御を司どる免疫応答のメカニズムが分子レベルで明らかになりつつある。これに伴い，免疫機能を制御する薬剤の開発が注目を集めている。

今中らは Streptomyces olivaceogriceus sp. nov. の代謝産物として強い免疫増強活性を有する FK-156 を単離し，その構造を D-lactoyl-L-alanyl-γ-D-glutamyl-（L）meso-2,2'-diaminopimelyl（L）-glycine と推定した。FK-156 の構造は細菌細胞壁の示す免疫活性発現の最小構造単位である muramyl dipeptide（MDP）と類似しているが，従来 MDP 類の活性発現に不可欠とされていた糖部分を欠いているにもかかわらず同様の活性を有する点が興味深い。

著者は，FK-156 の構造を全合成により証明するとともに，種々の類縁体を合成し，それらの活性を検討することにより，免疫増強活性の発現に必要な最小構造単位を明らかにし，更にはこれに基づいて FK-156 より活性の強い化合物を見い出すことを目的として本研究に着手した。

Ⅰ．FK-156 の全合成（第1章）

FK-156 の全合成に際し，著者は D-lactoyldipeptide部分（B部分）と meso-diaminopimelyl-glycine 部分（A部分）の二つのフラグメントをまず合成し，最後にこれらを縮合することとした。ここで問題となるのは，meso-diaminopimelic acid（以下 moso-A2pm と略す）のLとDの不斉中心をいかにして区別し，L側の不斉中心に他のアミノ酸部分を縮合していくかという点である。著者は，di-Z-meso-A2pm を出発原料として酵素を用いる不斉加水分解と，アミノ酸部分とアミノ酸ヒドラジド部分の銅塩に対する錯体形成能の差を利用した選択的なアミノ保護基の導入により，meso-A2pm の二つの不斉中

心の化学的な区別を行った。この様にして得たZ－(L)－Boc－(D) meso－A2pm (D) NHNHBoc にbenzyl glycinateを縮合してA部分を合成した。次に文献既知の合成法に改良を加えてBoc－L－Ala－D－Glu（α－OBzl）を得たのち，乳酸部分を縮合してB部分を合成した。A部分とB部分を混合酸無水物法で縮合し，次に全ての保護基を除去して目的とするFK－156を得た。合成品と天然物のスペクトルデータ，生物活性データは完全に一致し，ここにFK－156の構造を証明し得た。

Ⅱ．FK－156の位置及び立体異性体の合成と活性（第2，3章）

FK－156の構造決定の際に，推定構造の可能性として残されていたglycine部分についての位置異性体及びFK－156を構成するアミノ酸，乳酸の各々の立体異性体を含む5種類の類縁体を合成しその免疫活性を調べた。その結果，glycineの位置異性体はスペクトルデータがFK－156と異なり，活性も非常に弱いことが判明した。またFK－156を構成するアミノ酸と乳酸のうち，glutamic acidのD配置と，meso-A2pmの二つの不斉中心のうち，glutamic acidとglycineが結合しているL側の立体配置が免疫活性の発現に重要であることが明らかとなった。

Ⅲ．FK－156を構成する部分構造フラグメントの合成と活性（第4章）

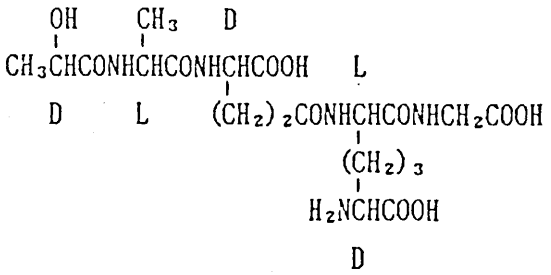
FK－156を構成する5種の部分構造フラグメントを合成し，その免疫活性を調べた。その結果，γ－D－Glu－(L) meso－A2pmを含む化合物には全て活性が見られた。先に述べた構成アミノ酸の立体構造が活性に及ぼす影響と上の結果を総合すると N^2－(γ－D－glutamyl)－2(L),2'(D)－diaminopimelic acidがFK－156の免疫増強活性発現のための最小構造単位であることが明らかとなった。

Ⅳ．γ－D－Glu－(L)meso－A2pmのAcyl誘導体の合成と活性（第5章）

先に明らかにした活性発現の最小構造単位を基本構造として更に有用な誘導体を見い出すため以下の検討を行った。MDP類の構造活性相関の研究例等を参考にして，基本構造のへの脂肪酸の導入を試みた。中級脂肪酸としてcaprylic acidを，高級脂肪酸としてstearic acidを選び，適当な保護基を持つγ－D－Glu－(L)meso－A2pmの誘導体と酸を縮合した。その結果，caprylyl誘導体とstearoyl誘導体ともにFK－156と同等か或いはそれ以上の免疫増強活性を示し，特にstearoyl誘導体はFK－156にはないマウス移植同系腫瘍系における抗腫瘍効果が認められた。

結　論

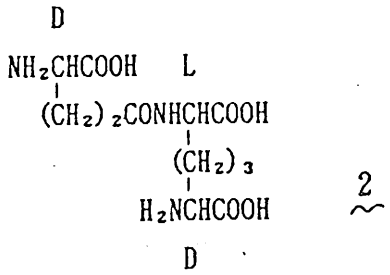
1. 酵素法と銅錯体を用いる立体特異的な全合成により，FK－156の構造が**1**であることを確定した。



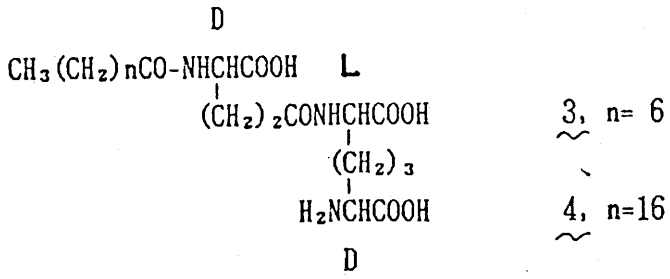
FK-156 (1)

2. FK－156の種々の立体異性体及び部分構造となるフラグメントを合成し，N^2－(γ－D－glutamyl)－2(L),2'(D)－diaminopimelic acid（**2**）が，免疫増強活性発現のための最小構造単位であることを明

らかにした。



3. 最小構造単位（**2**）のAcyl誘導体**3, 4**を合成し，それらにFK−156と同等の活性を認めた。更に，stearoyl誘導体（**4**）はFK−156に見られなかった抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。



論文の審査結果の要旨

微生物代謝産物FK−156は，特徴的なペプチド構造を有する免疫増強活性物質である。

本論文は，まず，FK−156の化学構造を，立体特異的な新手法を用いた全合成によって証明し，ついで，FK−156の免疫増強活性発現に必要な構造要因を，種々の関連化合物の合成によって詳細に検討して明らかにしている。さらに、その発展として，FK−156にはなかった抗腫瘍活性を示す新しいペプチドの合成に成功している。

以上の成果は，薬学博士の学位請求論文として充分価値あるものと認められる。