

Title	免疫増強活性ペプチドの合成研究 : FK-156を中心として
Author(s)	岡田, 達
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35109
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【28】

氏名・（本籍）	お 岡	だ 田	さと 達
学位の種類	理	学	博 士
学位記番号	第	7 1 5 3	号
学位授与の日付	昭和 61 年 3 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	免疫増強活性ペプチドの合成研究 —FK-156 を中心として—		
論文審査委員	(主査) 教授 芝 哲夫	(副査) 教授 池中 徳治	教授 崎山 文夫 教授 乾 利成

論 文 内 容 の 要 旨

生体は自らを外界と区別し、その機能を維持する為に免疫という防御機構を備えている。自他を区別する機構が正常に働かなくなると、排除すべき細菌や癌細胞を見逃したり、自らの構成成分を攻撃したりするようになる。この様な自己認識機構としての免疫系の解明が最近急速に進んできた。

結核菌を用いた Freund の完全アジュバントをはじめとして、細菌細胞壁が多様な免疫増強作用を示す事は古くから知られていた。この細胞壁の化学構造について研究が進み、免疫増強活性発現の為に、細胞壁ペプチドグリカンの一部分である N-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン(MDP (2)) という低分子の化合物でよい事が化学合成の手法を用いて明らかにされた。この様に、細菌細胞壁が生体（特にヒトも含めた哺乳動物）の免疫機構と深く関わっている事は、生体の個としての自己認識機構を考える上で非常に興味ある問題である。この様な問題を考える上で MDP (2) の出現は、単に細菌と生体との間の物質を捉えたというだけでなく、化学合成が可能であるという事によって、免疫系に対する問いかけが可能になったという処に大きな意義があると考えられる。

MDP (2) の発見以来、多くの化学的研究がなされ、免疫の分野における化学者の役割が重要な位置を占める様になって来た。

今中からは生理活性物質を探索する過程で、in vitro よりも in vivo において、より強い活性を示す化合物があるという経験に基づいて、マウスの *E. coli* に対する感染防御効果を指標として微生物の代謝産物のスクリーニングを行った。その結果、*Streptomyces olivaceogriseus* sp. nov. の代謝産物として強い免疫増強作用を有する FK-156 (1) を単離した。FK-156 (1) は当研究所のグループにより O-ラクトイル-L-アラニン- γ -D-グルタミン-(L)-メソジアミノピメリン-(L)-グリシン (1)

以上の様に、本研究は微生物代謝産物として得られた強い免疫増強活性を有するFK-156(1)の構造活性相関を明らかにしたものであって、この関係を利用する事によって、選択的な免疫増強作用をもつ物質が合成できる事を示した。今後、この様に特徴ある免疫増強物質を合成的に提供する事により、免疫の分野の進歩に役立つ事ができるものと期待できる。

論文の審査結果の要旨

岡田達君の研究は細菌細胞壁の示す免疫増強作用の研究において微生物すなわち *Streptomyces olivaceogriseus* sp. nov. より見い出されたFK-156と称する免疫増強物質について、その構造-活性相関を有機合成的に解明して、その結果としてFK-156よりも感染防御効果の強いFK-565というアシルペプチド誘導体を見い出すに至ったものである。

同君はまずFK-156すなわちD-ラクチル-L-アラニル- γ -D-グルタミル-(L)-メソジアミノピメリル-(L)-グリシンの合成法を再検討して、N-カルボン酸無水物法を用いてメソジアミノピメリン酸の二つのアミノ基と二つのカルボキシル基を容易に区別する新方法を導入して同化合物の合成法を改良した。

次にFK-156を構成する4種のアミノ酸をそれぞれ変換した類縁体を多数合成して、それらの化合物の免疫増強作用を調べて各部分の構造が種々の免疫活性に与える影響を詳細に論じた。その結果、この物質の構造中免疫増強作用に最も重要な部分は γ -D-グルタミル-(L)-メソジアミノピメリン酸のジペプチド部であることを認めた。さらにFK-156の乳酸部分を種々のアシル基に変換することによって分子全体の親水性と疎水性のバランスの変化が免疫増強作用に与える影響も調べた。

以上の成果をもとにして最後にFK-156の分子中の最も重要な上記のジペプチド部を基幹として新化合物FK-565すなわちヘプタノイル- γ -D-グルタミル-(L)-ジアミノピメリル-(L)-D-アラニンに合成的に到達し、この新化合物がFK-156よりもすぐれた感染防御効果を持つことを示した。

以上のように岡田君の本研究は免疫の分野における有機合成化学の貢献の例を示したもので理学博士の学位論文として価値あるものとする。