



Title	ペプチド性神経毒コノトキシンの合成研究
Author(s)	西内, 祐二
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35476
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

氏名・(本籍)	にし 西	うち 内	ゆう 祐	じ 二
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	第	7494	号	
学位授与の日付	昭和61年12月15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	ペプチド性神経毒コノトキシンの合成研究			
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 下西 康嗣			

論文内容の要旨

生物の持つ毒のうち神経系に作用するニューロトキシンは、生理学および生化学的に注目を集めている。海産の軟体動物であるイモ貝は、その様な毒の宝庫として脚光を浴びている。1981年に Gray らが、*Conus geographus*よりコノトキシンGI, GIA, GIIを単離構造決定して以来、同属の *magus* を含めて約40種のペプチド性神経毒が単離された。これら神経毒は作用部位の差異及び化学構造の特徴によって α , μ , ω の3種に分類されている。即ち、

α -コノトキシン：神経筋接合部のアセチルコリンレセプターを阻害

μ -コノトキシン：筋肉のナトリウムチャンネルを阻害

ω -コノトキシン：神経終末に作用してカルシウムの流入を阻害

α -コノトキシン

コノトキシン GI	Glu Cys AsnProAla Cys GlyArgHisTyrSer Lys -NH ₂
コノトキシン GIA	Glu Cys AsnProAla Cys GlyArgHisTyrSer Lys GlyLys-NH ₂
コノトキシン GII	Glu Cys HisProAla Cys GlyLysHisPheSer Cys -NH ₂
コノトキシン MI	GlyArg Cys HisProAla Cys GlyLysAsnTyrSer Lys -NH ₂

μ -コノトキシン

ゲオグラフトキシン I	ArgAsp Cys ThrHypHypLysLys Cys LysAspArgGln Cys Lys
(コノトキシン GIIIA)	HypGlnArg Cys Ala-NH ₂
ゲオグラフトキシン II	ArgAsp Cys ThrHypHypArgLys Cys LysAspArgArg Cys Lys
(コノトキシン GIIIB)	HypMetLys Cys Ala-NH ₂
コノトキシン GIIIC	ArgAsp Cys ThrHypHypLysLys Cys LysAspArgArg Cys Lys
	HypLeuLys Cys Ala-NH ₂

ω-コノトキシシン

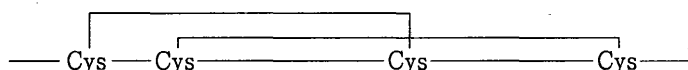
コノトキシシン GVIA ~~Cys~~LysSerHypGlySerSer~~Cys~~SerHypThrSerTyrAsn~~Cys~~CysArg
Ser~~Cys~~AsnHypTyrThrLysArg~~Cys~~Tyr-NH₂
コノトキシシン GVIB ~~Cys~~LysSerHypGlySerSer~~Cys~~SerHypThrSerTyrAsn~~Cys~~CysArg
Ser~~Cys~~AsnHypTyrThrLysArg~~Cys~~TyrGly

の3種の生理作用がある。

いずれも分子内ジスルフィド結合を有しており、これらの高いシステイン残基含量から考えて、ジスルフィド結合が高次構造のみならず毒作用の発現にも重要な関係を持っていると考えられる。しかし、ジスルフィド架橋様式即ち二次構造は、何れも決定されていなかった。本研究においては、α-コノトキシシンおよびω-コノトキシシンGVIAについて、それらの合成研究を行い、未解明の分子内ジスルフィド架橋様式を初めて決定することができた。

1) α-コノトキシシンの合成研究

α-コノトキシシンは分子内に2組のジスルフィド結合を持つため架橋様式の組合せは3通り可能である。従って、異なったジスルフィド結合様式を備えた3種のペプチドを選択的に合成し、それらの毒性を天然物の報告値と比較することにより、天然型の二次構造を以下の様に決定した。



また、天然型の二次構造を備えたアナログを合成し、構造-活性相関を明らかにした。更に、溶液中の立体構造をも解析した。

2) ω-コノトキシシンGVIAの合成研究

ω-コノトキシシンGVIAは、1984年にGrayらによって*Conus geographus* から単離構造決定された27アミノ酸残基より構成されるペプチドである。分子内ジスルフィド結合を3組有しているが、その架橋様式は未だ帰属されていない。ω-コノトキシシンGVIAの一次構造式に基づくペプチドを液相法により合成し、天然と同等の毒性を持ったペプチドを得た。このペプチドは、高速液体クロマトグラフィーにおいて天然物と完全に一致した。この活性ペプチドを用いて、未解明の天然型ジスルフィド架橋様式を決定した。

論文の審査結果の要旨

本論文はイモ貝の神経毒成分コノトキシシンについて有機合成的に研究を進めて、天然コノトキシシンの全合成に成功するとともに、その高次分子構造を明らかにしたものである。

コノトキシシン類には既に10余種の構造類似体が知られていて、そのアミノ酸配列はわかっていたが、この種のペプチドに特徴的な4箇のシステイン残基間のジスルフィド結合のかかり方については全く不

明であって、そのことがコノトキシンの生理活性に関係する高次構造を支配する重要な因子でもあった。

西内君は多くのペプチド合成化学上の問題を巧みに解決して遂に α -コノトキシンおよび ω -コノトキシンGVIAの全合成に到達した。そのために4箇のシステイン残基間で可能な3種のジスルフィド結合を持つすべてのペプチドをそれぞれ選択的に合成し、それぞれについて生物活性を測定して、天然コノトキシンにおけるジスルフィド結合の架橋位置を確定した。このことによってはじめてこの種の神経毒物質の高次構造を論じることが可能となり、蛋白質研究所においてその詳細なNMR解析が行われた結果、神経毒成分とそのレセプターとの関係が議論できるようになった。

以上のように西内君の研究はペプチド合成化学における基礎的研究の一つを完成させたものであり、特にシステインペプチドのジスルフィド結合の位置の決定の問題に対して先駆的研究を果たしたものである。それとともに本研究は生物活性のコンホメーションと薬理活性との関係、特に神経薬理作用のレセプターの問題に一石を投じた独特な研究で、理学博士の学位論文として十分価値あるものであることを認める。