



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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	西	内	祐	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G I, G I A, G II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 G I Glu¹Cys²Asn³Pro⁴Ala⁵Lys⁶Gly⁷Arg⁸His⁹Tyr¹⁰Ser¹¹Lys-NH₂
 コノトキシン G I A Glu¹Cys²Asn³Pro⁴Ala⁵Lys⁶Gly⁷Arg⁸His⁹Tyr¹⁰Ser¹¹Gly¹²Lys-NH₂
 コノトキシン G II Glu¹Cys²Asn³His⁴Pro⁵Ala⁶Lys⁷Gly⁸Lys⁹His¹⁰Phe¹¹Ser¹²Lys-NH₂
 コノトキシン M I Gly¹Arg²Cys³Asn⁴His⁵Pro⁶Ala⁷Lys⁸Gly⁹Lys¹⁰Tyr¹¹Ser¹²Lys-NH₂

 μ -コノトキシン

ゲオグラフトキシン I Arg¹Asp²Cys³Thr⁴Hyp⁵Hyp⁶Lys⁷Lys⁸Lys⁹Asp¹⁰Arg¹¹Gln¹²Cys¹³Lys
 (コノトキシン G I I I A) HypGlnArgCysLysAla-NH₂
 ゲオグラフトキシン II Arg¹Asp²Cys³Thr⁴Hyp⁵Hyp⁶Arg⁷Lys⁸Lys⁹Asp¹⁰Arg¹¹Gly¹²Lys
 (コノトキシン G I I I B) HypMetLysCysLysAla-NH₂
 コノトキシン G I I C Arg¹Asp²Cys³Thr⁴Hyp⁵Hyp⁶Lys⁷Lys⁸Asp⁹Arg¹⁰Arg¹¹Cys¹²Lys
 HypLeuLysCysLysAla-NH₂

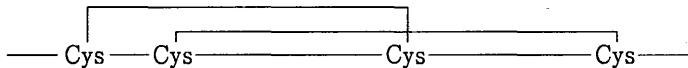
<u>ω-コノトキシン</u>	
コノトキシン GVIA	<chem>LysLysSerHypGlySerSerCysSerHypThrSerTyrAsnCysCysArg</chem> <chem>SerCysAsnHypTyrThrLysArgCysTyr-NH2</chem>
コノトキシン GVIB	<chem>LysLysSerHypGlySerSerCysSerHypThrSerTyrAsnCysCysArg</chem> <chem>SerCysAsnHypTyrThrLysArgCysTyrGly</chem>

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 -コノトキシンおよび ω -コノトキシン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 -コノトキシンの合成研究

α -コノトキシンは分子内に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ーグを合成し、構造一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 -コノトキシンGVIAの合成研究

ω -コノトキシン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ンについて有機合成的に研究を進めて、天然コノトキ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G VII A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。