

Title	蛋白分解酵素阻害物質ウベニメックス及びロイペプチンに関する化学的研究
Author(s)	才野, 哲之
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/36534">http://hdl.handle.net/11094/36534</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

氏名・(本籍)	才野哲之
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 8402 号
学位授与の日付	昭和 63 年 12 月 14 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	蛋白分解酵素阻害物質ウベニメックス及びロイペプチンに関する化学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 下西 康嗣 (副査) 教授 崎山 文夫 教授 植田 育男 教授 楠本 正一

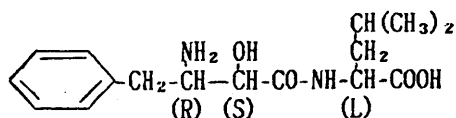
論文内容の要旨

放線菌の産生するアミノペプチダーゼ B (AP-B) 阻害物質ウベニメックスは下記の構造 [(2 S, 3 R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチリル-L-ロイシン, (2 S, 3 R)-AHP A-L-Leu を有し, 生体の免疫機能を亢進させることが見出され医薬品として開発された。

著者はこのウベニメックスに関し, 以下の 2 点に

つき化学的研究を行った。

A) 新規アミノ酸 AHPA は,



- 1) D-フェニルアラニンからの立体特異的合成
- 2) フェニルアセトアルデヒドから得られたシス-4-フェニル-2-ブテノイル酸メチルエステル  
の立体特異的, 位置特異的なヒドロキシアミノ化にみる合成
- 3) アシルフェナシルアミンからの立体特異的な合成

により得ることが出来た。

B) 又, ウベニメックスの AP-B に対する構造と阻害活性の相関について検討した。

- 1) ウベニメックスの光学異性体 8 種を合成し, AP-B の阻害活性発現には 2 位が S 配位であることが必須条件であることを明らかにした。又, 2 S 配位の異性体のみがマウスの遅延型過敏症反応を増強させることを見出した。
- 2) ロイシン残基及び AHPA 残基のベンジル基を修飾した結果, 強い阻害活性発現の為の必須条件はロイシン側鎖の存在及び P-位がメチル又はメトキシ基で置換されたベンジル基の存在であることを明らかにした。

ロイペプチン〔アセチル-L-ロイシル-L-ロイシル-L-アルギニナル, (Ac-L-Leu-L-Leu-L-Argal)〕はセリン-チオール蛋白分解酵素を強く阻害し、その阻害作用発現にはL-Argal残基が必須である。

ロイペプチンの純合成は既に報告されているが、その化学的不安定さの故に合成品の光学純度は充分とは言えない。

そこで著者はロイペプチンジブチルアセタールをサーモライシンで消化して得られたL-Leu-L-Argal (OBU)<sub>2</sub>から化学的・光学的に高純度のロイペプチンを再合成した。この方法をアナログの合成に応用し、アセチル-L-ロイシンの代わりに種々の置換基を導入して構造と酵素阻害活性との相関について考察した。

得られたアナログはロイペプチンとは全く異なる阻害スペクトルを示し、ロイペプチンが阻害活性を示さないトロンピンあるいはウロキナーゼを阻害するアナログも得られた。合成されたこれらのアナログは生理学及び生化学の研究にとって有用であった。

#### 論文の審査結果の要旨

蛋白分解酵素阻害物質であるウベニメックスとロイペプチンは、前者は免疫増強作用を有する抗悪性腫瘍剤として、また後者は組織中の蛋白分解酵素の識別や役割などを解析する物質として開発されたものであるが、従来純粋なものが得られていなかったため、それらの構造・活性相関などの基礎的研究並びに生化学的、臨床的応用は進展していなかった。才野君は、先ず、ウベニメックスの構成成分である(2S, 3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸の立体特異的、位置特異的な新しい3種の化学合成法を開発し、これによってウベニメックスの化学合成法を確立し、純粋なウベニメックスを多量得る道を拓いた。それとともに、ウベニメックスの立体構造及び化学構造と酵素阻害活性との関連を明らかにした。

一方、ロイペプチンはC-末端部のL-Argalが化学反応性に富み、分析的な同定が困難であったが、才野君は<sup>14</sup>Cでラベルしたロイペプチンを化学合成し、これを用いてロイペプチンの化学的安定性、反応性を詳しく調べ、ロイペプチンの化学合成法を広範に研究し、化学的、立体化学的に純度の高いロイペプチンを得ることに成功した。また、ロイペプチンの構造・活性相関を明らかにするとともに、ロイペプチンとは異なる酵素阻害活性スペクトルを示す化合物を創り出している。

以上のように、ウベニメックス及びロイペプチンに関して、化学的な多くの価値ある知見を得ているのみならず、化学合成品が、生化学的、臨床的な研究にすでに役立てられており、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。