The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36534
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

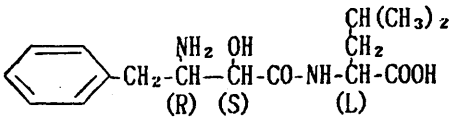
【20】

氏名・(本籍)	才(さい)　野(の)　哲(てつ)　之(し)
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　﨑山　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〔(2S，3R)－3－アミノ－2－ヒドロキシ－4－フェニルブチリル－L－ロイシン，(2S，3R)－AHPA－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，2S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－アルギニナール，(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的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 $(OBu)_2$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。この方法をアナローグの合成に応用し，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。

得られたアナロー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ビンあるいはウロキナーゼを阻害するアナローグも得られた。合成されたこれらのアナロー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^{14}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。