

Title	心房性ナトリウム利尿ペプチド二量体の合成とその作用機構に関する研究
Author(s)	神林, 嘉和
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37604">https://hdl.handle.net/11094/37604</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 【 14 】

氏名・(本籍)	かん 神	ぼやし 林	よし 嘉	かず 和
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	第	9344	号	
学位授与の日付	平成	2年	10月	1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	心房性ナトリウム利尿ペプチド二量体の合成とその作用機構 に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	楠本	正一	
	(副査)			
	教授	下西	康嗣	教授 植田 育男 助教授 若宮 建昭

## 論文内容の要旨

心房性ナトリウム利尿ペプチド(以下ANPと略す)には、一本のジスルフィド結合を持つ $\alpha$ 型と、その逆平行二量体型に相当する $\beta$ 型が知られている。 $\beta$ -ANPは $\alpha$ 体に比べてより持続的な作用を示すことから、興味ある物質であるが、天然に存在する量が少ない為に十分な研究が行なわれていない。著者は $\beta$ -ANPの特徴的な構造と生物活性に注目して本研究を開始し、非対称ジスルフィド構造を有するペプチドの新しい効果的な合成法を考案して、 $\beta$ -ANP並びにその構造類縁体を合成し、それらの生物活性を比較することにより、 $\beta$ -ANPの作用機構に関する新しい知見を得ることができた。

まず $\beta$ -ANPの合成に当たって、成分ペプチドの全てのアミノ酸側鎖保護基を除去したのち段階的にジスルフィドを形成する経路を選ぶことにより中間体の精製を容易にして、 $\alpha$ -ANPに相当する二本の同一のペプチドが二本のジスルフィドを介して逆平行に二量化した構造、すなわち $\beta$ -ANP、を効率的に合成することに初めて成功した。同時に順平行型異性体である $\beta'$ -ANPも合成した。合成途上の第二のジスルフィド形成時にメチオニン残基の酸化などの副反応が見られたが、それらを克服する方法も見出した。

次に上記の方法を $\beta$ -ANP(7-28)の合成に適用したところ、望ましくないジスルフィド結合の交換反応が優先することが明らかになったが、ジスルフィド形成をアミノ酸側鎖保護基を除去する以前に行なうことにより解決できた。この際、保護ペプチドと大過剰のシステイン誘導体の間でジスルフィドを形成後、ペプチド鎖を延長する新しい合成法によって非対称・保護ジスルフィドペプチドを得て、これを鍵化合物として用い第二のジスルフィドを形成した。なお、ここで見出した方法はANPのみにとどまらず、非対称ジスルフィドペプチドの合成に広く応用し得る一般的な方法である。

さらに $\beta$ -ANPの作用機構を明らかにする目的で、 $\beta$ -ANP同様にジスルフィド交換によって $\alpha$ -ANPに変化し得る構造を持つ類縁ペプチド、 $\alpha$ -ANP(7-28)をアミノ基を介して二量化したペプチド、並びにアミノズベリン酸により $\beta$ -ANPの二量体構造を固定したペプチドを合成した。この様にして得られた $\beta$ -ANP並びにその関連ペプチドの利尿活性、血管弛緩活性とレセプター結合活性を測定し、また合成ペプチドの血漿中に於ける変化を調べることにより、 $\beta$ -ANPの活性の持続にはその二量体構造が重要であること、そして活性の発現には $\alpha$ -ANPへの変換が必要であることを明確に提案することができた。

## 論文審査の結果の要旨

心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は血圧降下作用、ナトリウム利尿作用などを有し、体液調節に関与する重要なペプチドホルモンである。最も代表的な $\alpha$ -ANPは28残基のアミノ酸からなる一本のペプチド鎖がジスルフィド結合によって環を形成した構造を有していることが、合成的にも確認されている。

神林氏の論文はその後ヒトの心房から見出された $\beta$ -ANPに関するもので、 $\beta$ -ANPおよびその構造類縁体の化学合成研究と、それらを用いる生物活性発現機構の研究から成っている。

$\beta$ -ANPに対しては $\alpha$ -ANPと同じペプチド2分子が2本のジスルフィド結合を介して逆平行型に二量化した構造が推定されていた。神林氏は高速液体クロマトグラフィーを駆使する合理的な方法によって $\beta$ -ANPとその平行型異性体を合成することに成功して、 $\beta$ -ANPの構造と生物活性を確認するとともに、活性研究に必要な試料の供給を可能にした。つづいて行った $\beta$ -ANP部分構造の合成においては既知の方法では避けられない副反応に遭遇したが、優れた非対称ジスルフィド形成法を新たに考案し、中間体の立体構造などを考慮することによってあざやかに問題を解決している。

さらに同氏は持続的な活性を有するという $\beta$ -ANPの特徴的な作用を化学的に説明することを旨として、数種の構造類縁体を設計した上で、上記の方法を応用してそれらを合成した。そして種々のANP活性、 $\alpha$ -ANPレセプターへの結合活性、血漿中での変化などを調べた結果から、 $\beta$ -ANPはジスルフィド結合のかけかわりによって $\alpha$ -ANPに変化して活性を示すものであり、また $\beta$ -ANPの作用持続性はその二量体構造によるものであるとの結論に達した。

以上のように、神林氏の研究は合成化学的にもジスルフィドペプチドの研究に寄与するところの大きいものである上に、それに立脚した独自の着想によって心房性ナトリウム利尿ペプチドの構造確認、生物活性発現機構の解明に貢献した極めて優れたものであり、理学博士の学位論文として十分価値のあるものと認める。