

Title	The conformation-activity relationships of $\alpha$ -human atrial natriuretic peptide ( $\alpha$ -hANP).
Author(s)	小山, 智士
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37637">https://hdl.handle.net/11094/37637</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

氏名	小 山 智 士
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 1 0 0 9 7 号
学位授与年月日	平成 4 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	The conformation-activity relationships of $\alpha$ -human atrial natriuretic peptide ( $\alpha$ -hANP). (ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド ( $\alpha$ -hANP) の立体構造と活性の相関)
論文審査委員	(主査) 教授 京極 好正
	(副査) 教授 中川 八郎      教授 長谷 純宏      助教授 小林 祐次

### 論 文 内 容 の 要 旨

ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド ( $\alpha$ -hANP) は強力な利尿高圧作用を有し、人体の血圧および体液量の調節に重要な役割を持つホルモンである。本論文ではこのペプチドホルモンの立体構造と活性の相関を考察するため、以下の3点について研究を行った。

- 1)  $\alpha$ -hANP の溶液中の立体構造を、NMR測定と Distance Geometry 計算を用いて解明した。その結果、 $\alpha$ -hANP は溶液中で3箇所の特定構造を持つ領域 (Ser1-Cys7, Arg11-Ala17, Gln18-Tyr28) が、2箇所のフレキシブルな部分 (Gly9-Gly10, Gly16-Ala17) でつながった立体構造をとることが判った。同様の方法を用いて、 $\alpha$ -hANP の酸化誘導体であり生物活性をほとんど持たない Met(O)- $\alpha$ -hANP の溶液中の立体構造も決定し、Met(O)- $\alpha$ -hANP はC末端部分 (Gln18-Tyr28) のみ  $\alpha$ -hANP と同様の折れ曲がり構造を持つものの、他の2箇所の領域は  $\alpha$ -hANP で見られた特定構造を失っていることを明らかにした。
- 2)  $\alpha$ -hANP と Met(O)- $\alpha$ -hANP の立体構造の違いがどのように生理活性に影響するかを知るため、両者のANPレセプターに対する反応性を詳細に調べた。ANPが結合するレセプターとしてANP-AレセプターとANP-Cレセプターの2種類が知られている。2つのレセプターの分子量の違いに注目し、affinity label 法を用いて、それぞれのANPレセプター サブタイプを選択的に発現している細胞株をスクリーニングした結果、ANP-Aレセプターを選択的に発現しているCPAE細胞と、ANP-Cレセプターを選択的に発現しているHela細胞を得た。これらの細胞を用いて  $\alpha$ -hANP 及び Met(O)- $\alpha$ -hANP の各レセプター サブタイプに対する反応性を別々に調べることにより、Met(O)- $\alpha$ -hANP はANP-Aレセプターに対する親和性が著しく低下す

るもののアゴニスト活性は保持していること、またその結果ANP-Cレセプター選択的なアゴニストになることを証明した。さらにMet(O)- $\alpha$ -hANPはin vivoにおいても、ANP-Cレセプター選択的なアゴニストに見られる $\alpha$ -hANP活性増強作用を持つことを明らかにした。

3) 1), 2)の結果からANPの立体構造と活性の相関について考察し、得られた仮説を立体構造が判っている種々のANP誘導体を用いて証明した。まずC末端部分に折れ曲がった立体構造を持つ $\alpha$ -hANP, Met(O)- $\alpha$ -hANP, pBNPとそのような立体構造を持たないANP誘導体のANP-Aレセプターに対する作用を調べ、この折れ曲がり構造が、ANP-Aレセプターのアゴニスト作用に必須であることを証明した。また同様の実験結果から、ANP-Aレセプターへの結合に、 $\alpha$ -hANPのArg11-A1a17領域に見られた特定構造が重要である事を示した。一方ANP-Cレセプターのアゴニスト作用にはANPのPhe 8-I1e15のアミノ酸配列が重要であることが判った。以上のように、NMR等の方法で溶液中の立体構造を解析するとともに、そのレセプターに対する反応性を詳細に調べることにより、ペプチドホルモンの立体構造と活性の相関を明らかにしうることが示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

小山智士君はヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドと、その酸化誘導体についてNMRにより溶液中の立体構造を決めさらに両者で受容体の選択性に違いのあることを見出した。他の誘導体での結果も合わせて、その違いの原因は立体構造の差異によるものと結論した。生理活性ペプチドの構造-活性相関の議論の上で溶液構造の重要性を示した本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。