



Title	Development of Specific and Non-Specific Somatostatin Analogs
Author(s)	中野, 隆光
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37653">https://hdl.handle.net/11094/37653</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">大阪大学の博士論文について</a>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

氏名・(本籍)	中野 隆光
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9812 号
学位授与の日付	平成3年5月28日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文名	Development of Specific and Non-Specific Somatostatin Analogs (特異性および非特異性ソマトスタチン誘導体の開発)
論文審査委員	(主査) 教授 田中 武彦 (副査) 教授 矢内原千鶴子 教授 鎌田 武信

### 論文内容の要旨

#### [目的]

長い生物学的半減期または選択的なホルモン分泌抑制作用のある誕導体を得るために、ソマトスタチンの活性部位( $\text{Phe}^7\text{-Trp}^8\text{-Lys}^9\text{-Thr}^{10}$ )を中心に、 $\text{Trp}^8$ をL型よりD型にし、 $\alpha$ -アミノズベリン酸で環状とした6種のソマトスタチン誘導体を新たに合成した。これらの誕導体を用いて生物学的活性と構造特異性の関係について検討を行った。

#### [方法]

体重200～250gのSprague-Dawley系雄性ラットを用いて、ペントバルビタール麻酔下、頸動脈にカニュレーションし、アルギニン(1g/kg体重/時間)を60分間注入する。ソマトスタチンまたは誘導体は、4μg/kg/時間をBasal量とし、10Basal、100Basal量を最初の30分間にアルギニンと一緒に注入する。採血は、別にカニュレーションした頸静脈より、15分毎に60分まで1mlずつを行い、その都度赤血球は血漿と分離し生食水で洗浄後、ラット体内に戻した。血糖はグルコースオキシダーゼ法、インスリン、グルカゴンは2抗体法、ガストリンはチャーコール・デキストラン法そしてGHは米国NIHより提供された抗体と標準品を用いた方法で測定した。

#### [成績]

1. インスリン分泌抑制作用は、ソマトスタチンまたは誘導体注入30分後で比較した結果、Analog 1, 3, 5, 6の10Basal量で有意にインスリン分泌を抑制し、ソマトスタチンと同程度の作用を示

- した。Analog 4 は 100 Basal 量でのみ抑制し, Analog 2 は有意な抑制を示さなかった。
2. グルカゴン分泌抑制作作用は, 注入30分後で比較した結果, Analog 1 と 5 がソマトスタチン同様に 10 Basal 量で有意な抑制を示した。Analog 3 と 4 は 100 Basal 量で抑制し, Analog 6 は弱い抑制を示したが, Analog 2 は有意な抑制を示さなかった。
  3. ガストリン分泌抑制作作用は, 注入30分後で比較した結果, ソマトスタチンは Basal 量で, また Analog 1 と 5 は 10 Basal 量で有意な抑制作作用を示した。Analog 6 が 100 Basal 量で抑制を示したが, Analog 3 と 4 は有意な抑制を示さなかった。
  4. GH 分泌抑制作作用は, 注入30分後で比較した結果, Analog 1, 5, 6 はソマトスタチン同様に Basal 量で, また Analog 3 と 4 は 10 Basal 量で有意な抑制を示した。Analog 2 は有意な抑制を示さなかった。
  5. 各種ホルモン分泌抑制作作用を 10 Basal 量で相対比較した結果, Analog 1 と 5 は全てのホルモン分泌を抑制する非特異性を示した。Analog 4 は GH を, また Analog 6 は GH とインスリンを特異的に抑制したが, 最も短い誘導体の Analg 2 は, 全く有意な抑制作作用を認めなかった。

#### [総括]

ソマトスタチンの活性部位である 7 位から 10 位のアミノ酸残基を中心にして新しく合成された 6 種の誘導体の生物学的活性と構造特異性を検討した結果, ソマトスタチンと類似の非特異的なホルモン分泌抑制を示す誘導体は Analog 1 と 5 であった。特異性誘導体として Analog 4 は GH を特異的に抑制し, Analog 6 は GH とインスリンを特異的に抑制した。これらの結果より各種ホルモンレセプターに対するソマトスタチン誘導体の感受性の違いが示唆された。構造特異性については,  $\alpha$ -アミノズベリン酸のエチレン結合がプロテアーゼによる分解を防ぐことにより, 作用持続性を示し, また Phe<sup>6</sup> と Phe<sup>11</sup> が GH 分泌抑制に必要であることが示唆された。また免疫学的反応性については, ソマトスタチンと構造の異なるこれら誘導体は, ソマトスタチンを認識する抗体とはほとんど反応性を認めなかった。

臨床応用として既にサンドスタチンが消化管腫瘍の治療に用いられており、私達の開発した Analog 4 も GH 分泌抑制を介して, 末端肥大症や糖尿病性網膜症に対する臨床応用に有用と考えられる。またガストリン分泌抑制作作用の持続性が認められる Analog 1 と 6 は, 上部消化管出血治療への応用も考えられている。

#### 論文審査の結果の要旨

生物学的半減期の長い, または選択性のホルモン分泌抑制作作用のあるソマトスタチン誘導体を得るために合成した 6 種類のソマトスタチン誘導体 (Analog 1 ~ 6) の生物学的活性と構造特異性につき検討した結果, GH 分泌を特異的に抑制する誘導体 Analog 4 と, GH およびインスリン分泌を特異

的に抑制するAnalog 6が認められた。またAnalog 1と5はソマトスタチン同様に多くのホルモン分泌を抑制する非特異性が認められたが、最も短い誘導体Analog 2は全く生物学的活性を示さなかった。

以上の結果より、Analog 4はGH分泌抑制を介して末端肥大症や糖尿病性網膜症に、またガストリン分泌抑制の持続性のあるAnalog 1は上部消化管出血治療やホルモン抑制下の内分泌機能検査試薬への応用の可能性が示唆され、学位に値するものと考える。