

蛋白質化学

編 集

大阪大学教授兼東京大学教授・理学博士

赤 堀 四 郎

東京大学教授・理学博士

水 島 三 一 郎

蛋白質化学

1

編集委員

東京大学理工学研究所・理博

安藤 鋭 郎

大阪大学理学部・理博

金子 武 夫

東京大学理学部・理博

島内 武 彦

お茶の水女子大学理学部・理博

立花 太 郎

大阪大学理学部・理博

谷 久 也

お茶の水女子大学理学部・理博

成田 耕 造

東京大学理工学研究所・理博

渡 邊 格

編 集

大阪大学教授兼東京大学教授・理学博士

赤 堀 四 郎

東京大学教授・理学博士

水 島 三 一 郎



共立出版株式会社

序

20世紀中葉の自然科学は、一方では原子核、原子エネルギーの研究が物理学的科学 (Physical science) の最も華やかな研究対象であるとともに、他方生物学的科学 (Biological science) においては、蛋白質の研究を中心として生命の本質を追究することが、最も重要な研究課題となりつつある。

蛋白質に関する研究は、第二次世界大戦後特に活潑になり、現在世界到る所の著名な大学及びその他の研究機関で、蛋白質の問題を扱っていない所はほとんどないといってよい。従ってその進歩も目まぐるしいほどの速やかさであり、その内容の広さと深さは戦前の面目を全く一新してしまった。その上最近における研究技術の飛躍的進歩は、さらにそれに拍車をかけつつあり、今後の進歩はますます目覚ましいものになるであろう。

蛋白質化学の関連する分野は極めて広く、物性論の諸領域や、生物学、医学、薬学、農学のほとんど全域にわたっている。また最近物理学者で蛋白質に興味をもつ人の多くなったことも注目に値する。

拙著“アミノ酸及び蛋白質”の初版が出版されたのは昭和18年であって、以来11年を経過し、その内容は既に古く、ほとんど全部を書き改める必要を生じてきた。しかし上述のような現状にある蛋白質化学の全域にわたる著述に遺漏なきを期待することは到底1人の人間のできることはない。

幸に今回編集に東大の水島教授の協力を得、また執筆には、現在活潑に研究しておられる多数の少壮学者の参加を得て、全く新たな構想の下に“蛋白質化学”を出版しうるに至ったことは感激にたえない。

本書の特徴はできるだけ新しい実験技術の記述を加えて、研究者のために実際に役に立つことを期した点にある。1巻は主として有機化学、2巻は主として物理化学、3巻は生化学及び各論の予定である。

本書の編集方針は編集委員諸氏の周到な計画の下に進められたものである

が、なにぶんにも進歩が非常に速やかであるめに、脱稿後改訂すべき点もできたり、また追加すべき事項も相当多いと思われる。これらの点に関しては本書の完成後“蛋白質化学の進歩”のような形で補遺を行うとともに今後の進歩に即応してゆく予定である。読者諸賢もぜひこれに御協力下さって、本書の誤謬や不備の点はどしどし御指摘下さることを切望する。

多忙な研究の余暇を裂いて執筆を分担して下さいました諸氏、ならひに本書出版の技術的な面で献身的に努力して下さいました編集委員及び共文出版株式会社編集部
の諸氏に深く感謝の意を表する。

昭和29年2月

赤 堀 四 郎

蛋白質化学 1

執 筆 者

(50音順)

大阪大学兼東京大学教授・理博

赤 堀 四 郎

大阪大学理学部化学教室

泉 美 治

名古屋大学教授・理学博士

江 上 不 二 夫

味の素KK原研役従工編成・理博

大 枝 春 臣

大阪大学理学部化学教室

岡 田 吉 美

大阪大学講師

桂 博 二

大阪大学教授・理学博士

金 子 武 夫

大阪大学理学部化学教室

桜 井 節 二

東京都立大学教授・理博

佐 竹 一 夫

大阪大学理学部化学教室

芝 哲 夫

名古屋大学理学部化学教室

竹 村 彰 祐

大阪大学助教授・理学博士

谷 久 也

味の素KK川崎工場研究所・理博

土 屋 義 夫

味の素KK中央研究所所員

角 田 俊 直

お茶の水女子大学助教授

成 田 耕 造

千葉大学醸造研究所

林 誠

味の素KK中央研究所・理博

吉 田 統 一

凡 例

1. 引用文献の略号は大体 Chemical Abstracts に準拠した。
2. アミノ酸及びアミノ酸残基の略号として下記の記号を使用した。

略号	アミノ酸名	略号	アミノ酸名	略号	アミノ酸名
Ala	アラニン	Glu(NH ₂)	グルタミン	Orn	オルニチン
Arg	アルギニン	Gly	グリシン	Phe	フェニルアラニン
Asp	アスパラギン酸	His	ヒスチジン	Pro	プロリン
Asp(NH ₂)	アスパラギン	Hyls	オキシリジン	Ser	セリン
Cys	シスチン	Hypro	オキシプロリン	Thr	スレオニン
Cys/2	半シスチン	Ileu	イソロイシン	Try	トリプトファン
CySH	システイン	Leu	ロイシン	Tyr	チロシン
CySO ₃ H	システイン酸	Lys	リジン	Val	バリン
Glu	グルタミン酸	Met	メチオニン		

3. 図表及び反応式中には基の略号として次のものが使用されている。

略号	基名	略号	基名	略号	基名
Ac	Acetyl	Cbz	Carbobenzoxy	Mt	Methyl
Bz	Benzoyl	Et	Ethyl	Pht	Phthalyl

4. 物理定数の記号として下記のものを使用した。

記号		記号		記号	
m. p.	融点	<i>f</i>	摩擦係数	<i>F</i>	表面圧
b. p.	沸点	<i>f/f₀</i>	摩擦比	<i>n</i>	屈折率
<i>M, MW</i>	分子量	<i>b/a</i>	軸比	<i>λ</i>	波長, 周波数
pI, IP	等電点	<i>V</i>	偏比容	<i>ρ</i>	密度, 偏光解消度, 軸比
<i>s</i>	沈降定数	<i>μ</i>	双極子能率	<i>μ, I/2, I/2</i>	イオン強度
<i>D</i>	拡散定数	<i>ε</i>	透電率, 吸光係数	<i>u</i>	電気泳動移動度
<i>η</i>	粘度	<i>π</i>	滲透圧	<i>κ</i>	電気比伝導度

5. ギリシャ語アルファベット

ギリシャ文	ギリシャ字	発音	ギリシャ文	ギリシャ字	発音	ギリシャ文	ギリシャ字	発音
A	α	Alpha アルファ	I	ι	Iota イオタ	Ρ	ρ	Rho ロー
B	β	Beta ベータ	K	κ	Kappa カッパ	Σ	σ	Sigma シグマ
Γ	γ	Gamma ガンマ	Λ	λ	Lambda ラムダ	T	τ	Tau タウ
Δ	δ	Delta デルタ	Μ	μ	Mu ミウ	Υ	υ	Upsilon ウプシロン
E	ε	Epsilon イプシロン	Ν	ν	Nu ニウ	Φ	φ	Phi ファイ
Z	ζ	Zeta ゼータ	Ξ	ξ	Xi タサイ	Χ	χ	Chi カイ
H	η	Eta エータ	Ο	ο	Omicron オミクロン	Ψ	ψ	Psi プサイ
θ	θ	Theta シータ	Π	π	Pi バイ	Ω	ω	Omega オメガ

1 卷 目 次

第1章 蛋白質緒論

赤堀四郎 [1~5]

第2章 アミノ酸

[6~611]

§ 2.1	アミノ酸発見の歴史	大枝春臣	6
1.	蛋白質から単離されたアミノ酸の数		6
2.	19世紀時代		8
3.	20世紀の始めの40年		9
4.	1940年以降現在まで		10
5.	アミノ酸の発見史各論		11
	A. グリシン		12
	B. ロイシン		12
	C. チロシン		12
	D. セリン		12
	E. グルタミン酸		12
	F. アスパラギン酸		13
	G. フェニルアラニン		13
	H. アラニン		13
	I. リジン		14
	J. アルギニン		14
	K. ヨードゴルゴ酸(ジヨードチロシン)		14
	L. ヒスチジン		15
	M. シスチン		15
	N. ベリン		15
	O. プロリン		16
	P. トリプトファン		16
	Q. オキシプロリン		17
	R. イソロイシン		17
	S. チロキシシン		17
	T. メチオニン		18
	U. オキシリジン		18
	V. スレオニン		18
6.	アミノ酸の立体異性体の表示法		19
§ 2.2	アミノ酸の分離法		25
1.	蛋白質の加水分解	吉田統一	25
	A. 酸による加水分解		25
	B. アルカリによる加水分解		26
	C. 酵素による加水分解及び部分加水分解		26
	D. 加水分解の速度及びアミノ酸の生成速度		26
2.	アミノ酸の系統的分離法		27
	A. Fischer のエステル分留法		28
	B. Dakin のブタノール抽出法		30
	C. 抽出法と分留法を組み合わせた Sharp の単離法		31
	D. 銅塩による分離法		33
	E. 余り利用されないその他の古典的方法		34
	F. 塩基性アミノ酸の分離法		35

G. 酸性アミノ酸の分離法	39	I. 向流抽出法による中性アミノ酸の分離法	45
H. イオン泳動法 (Ionophoresis) によるアミノ酸の分離	43	J. 強酸性カチオン交換樹脂による全アミノ酸の単離	47
3. アミノ酸の個別的分離法	53	L. L-ロイシンの分離	75
A. L-アラニンの分離	56	M. L-リジンの分離	77
B. L-アルギニンの分離	59	N. L-メチオニンの分離	78
C. L-アスパラギン酸の分離	62	O. L-フェニルアラニンの分離	83
D. L-シスチンの分離	63	P. L-プロリンの分離	85
E. L-3, 5-ジオードチロシンの分離	64	Q. L-セリンの分離	87
F. L-グルタミン酸の分離	64	R. L-スレオニンの分離	90
G. グリシンの分離	66	S. L-チロキシンの分離	92
H. L-ヒスチジンの分離	69	T. L-トリプトファン	93
I. L-オキシリジンの分離	71	U. L-チロシンの分離	94
J. L-オキシプロリンの分離	72	V. L-バリンの分離	95
K. L-イソロイシンの分離	74		
§ 2.3 アミノ酸の精製確認法	104		
1. 精製法	104		
A. 純度基準	106	B. 純度試験法	106
2. 確認法	115		
A. アミノ酸の顕微鏡試験	115	B. アミノ酸を適当な誘導体として確認する方法	117
§ 2.4 アミノ酸の定性反応	140		
1. 全アミノ酸に共通した定性反応	141		
A. Ninhydrin 反応 (Abderhalden 反応)	141	C. その他操作を組合せる方法	146
B. Paper Chromatography	142	D. その他	147
2. アルギニン	148		
A. 坂口反応	148	B. Voges Proskauer 反応	149
3. Creatine, Creatinine	149		
A. Jaffé 反応	149		
4. ヒスチジン	150		
A. シアゾ反応	150	C. Kapeller-Adler 反応	151
B. Weidel 反応	151		
5. チロシン, ジオキシフェニルアラニン	152		
A. シアゾ反応	152	D. その他チロシンの反応	153
B. Millon 反応	152	E. Dihydroxyphenylalanine	153
C. Nitroso-naphthol 反応	153		

6.	トリプトファン	154		
	A. Adamkiewicz 反応	154	C. その他	155
	B. Neubauer-Rhode の反応	155		
7.	含硫アミノ酸	155		
	A. 一般的反応	155	B. シスチン, システイン	156
8.	オキシアミノ酸	157		
	A. α -アミノ- β -オキシ酸	157	B. オキシプロリン	157
9.	グリシン	158		
10.	その他のアミノ酸	158		
§ 2.5	アミノ酸の定量法	163		
1.	序 論	成田耕造	163	
	A. 水分灰分及び全窒素の測定	165	D. 加水分解中におけるアミノ酸のラ セミ化	168
	B. 加水分解法	166	E. アミノ酸組成の表現法	169
	C. 加水分解中におけるアミノ酸の分解	167		
2.	アミノ酸の一般定量法	170		
	A. 滴定法	170	C. 比色法	189
	B. ガス分析法	174	D. 加銅法	190
3.	クロマトグラフ法	191		
	A. アセチルアミノ酸のシリカゲル柱 による分配クロマトグラフ法	191	C. ペーパークロマトグラフ法による 定量法	206
	B. 澱粉柱クロマトグラフ法によるア ミノ酸の定量法	197	D. 吸着及びイオン交換クロマトグラ フ法によるアミノ酸の定量	210
4.	同位元素を用いる方法	218		
	A. 同位元素稀釈法	219	B. 同位元素誘導体法	223
5.	溶解積法によるアミノ酸の定量法	231		
6.	化学的個別定量法	成田耕造・岡田吉美	233	
	A. Ionophoresis による塩基性アミノ 酸の微量定量的分離法	233	K. バリン, ロイシン及びイソロイ シン	248
	B. アルギニン	234	L. セリン及びスレオニン	249
	C. ヒステジン	236	M. プロリン	252
	D. リジン	239	N. オキシプロリン	254
	E. オキシリジン	240	O. フェニルアラニン	255
	F. アスパラギン酸	240	P. チロシン	256
	G. グルタミン酸	242	Q. トリプトファン	258
	H. アミド酸遊離	243	R. メチオニン	262
	I. グリシン	244	S. シスチン及びシステイン	265
	J. アラニン	246		

7. 酵素法によるアミノ酸の定量	椋井節二	271
A. L-アミノ酸脱炭酸酵素		271
B. Transaminase		276
C. Amidase		277
D. Arginase		278
E. D-アミノ酸脱炭酸酵素		279
F. L-アミノ酸脱炭酸酵素		281
G. こはく酸脱水酵素		281
8. 微生物によるアミノ酸の定量法	角田俊直	282
A. 緒言		282
B. 乳酸菌のアミノ酸要求		283
C. 定量法一般		285
D. アミノ酸定量各論		295
E. 結語		308
§ 2.6 アミノ酸の合成法	金子武夫・泉美治	329
1. アミノ酸の一般合成法		330
A. Strecker のシアニドリン法		330
B. α -ハロゲン脂肪酸のアミノ化		332
C. アミノマロン酸エステル及びその誘導体よりの合成法		334
D. アセトアミノシアニドエステル法		338
E. α -ニトロエステル法		339
F. α -オキシイミノ酸あるいは α -ケト酸及びその誘導体を還元する方法		339
G. Curtius 分解, Hofmann 分解, Schmidt 反応, Beckmann 転位を利用する方法		342
H. 主として芳香族アルデヒドよりの合成法		344
I. 二重結合への附加反応による方法		348
J. アミノアルコールの酸化による方法		350
2. アミノ酸合成法各論		350
A. 概論		350
B. 合成法実例		382
§ 2.7 アミノ酸の光学的分割とラセミ化	金子武夫	420
1. アミノ酸の光学的分割		420
A. 物理的ならびに物理化学的方法		420
B. 化学的方法		422
C. 生物を用いる方法		428
D. 酵素によるアミノ酸の光学的分割		427
2. アミノ酸のラセミ化		438
A. 遊離アミノ酸のラセミ化		438
B. 特殊アミノ酸のラセミ化		441
C. ラセミ化に対するアミド結合の影響		442
D. アシルアミノ酸のラセミ化		445
§ 2.8 アミノ酸の化学的性質	金子武夫	457
1. 可逆反応		457
A. 塩の生成		457
B. エステル化		459
C. 酸クロリド及びアミドの生成		460
D. ジケットピペラジン及びペプチド結合の生成		460
E. アシル化		461
F. ヒダントイン酸(ウラミド酸)及びヒダントインの生成		464
G. カルバミノ酸(Carbamino acid)の生成		465
H. アズラクトンの生成		466
I. グアニジル化		466

J. カルボニル化合物との反応	466		
2. 不可逆的反応	468		
A. 酸化剤の作用	468	アルカミンの生成	478
B. 脱アミノ化	476	F. 還元剤の作用	479
C. 脱炭酸反応	477	G. アルキル化	481
D. 無水酢酸とピリジンの作用	477	H. グリニア反応	485
E. 芳香族アルデヒドとの加熱による		I. 加水分解	485
3. オキシアミノ酸の反応	485		
A. 水酸基のエステル化	485	C. オキサゾリンの形成	486
B. オキシアミノ酸の酸化	486		
§ 2.9 アミノ酸の立体化学		金子武夫	494
1. 相対的立体配置の証明	495		
A. 化学的方法	495	C. フロリン及び2個の不斉炭素原子を有するアミノ酸	505
B. 光学的偏位法則による比較	499	D. 自然界に存在しないアミノ酸	509
2. 旋光度の変化	511		
A. 旋光度に対するイオン化の影響 (pH による変化)	511	B. アミノ酸銅塩の旋光分散	516
		C. ヒダントイン誘導体の旋光度	516
3. アミノ酸のワルデン反転	517		
4. pH によるラセミ体構成の変化	521		
5. アミノ酸の立体的配置と生理作用	521		
§ 2.10 アミノ酸各論		金子武夫・桂 博二・芝 哲夫	526
1. 蛋白質構成アミノ酸	527		
A. L-アラニン (L-Alanine)	527	J. L-オキシプロリン (Hydroxy-L-proline)	545
B. L-アルギニン (L-Arginine)	527	K. L-イソロイシン (L-Isoleucine)	547
C. L-アスパラギン酸 (L-Aspartic acid) 及び L-アスパラギン (L-Asparagine)	530	L. L-ロイシン (L-Leucine)	548
D. L-システイン (L-Cysteine) 及び L-シスチン (L-Cystine)	532	M. L-リジン (L-Lysine)	549
E. L-3, 5-ジヨードチロシン (3, 5-Diiodo-L-tyrosine)	534	N. L-メチオニン (L-Methionine)	550
F. L-グルタミン酸 (L-Glutamic acid) 及び L-グルタミン (L-Glutamine)	535	O. L-フェニルアラニン (L-Phenylalanine)	551
G. グリシン (Glycine, Glykokoll)	538	P. L-プロリン (L-Proline)	552
H. L-ヒスチジン (L-Histidine)	540	Q. L-セリン (L-Serine)	555
I. L-オキシリジン (Hydroxy-L-lysine)	543	R. L-スレオニン (L-Threonine)	556
		S. L-チロキシン (L-Thyroxine)	559
		T. L-トリプトファン (L-Tryptophan)	562
		U. L-チロシン (L-Tyrosine)	567
		V. L-バリン (L-Valine)	569

2. 蛋白質の成分とされたがその常成分としては疑わしいか、あるいはその存在の疑わしいアミノ酸..... 569
- A. 3,5-ジブロモチロシン (3,5-Dibromotyrosine) 569
- B. ノルロイシン (Norleucine) 569
- C. ノルバリン (Norvaline)..... 570
- D. α -アミノ酪酸 (α -Amino-*n*-butyric acid) 570
- E. α -アミノイソ酪酸 (α -Amino-isobutyric acid)..... 570
- F. オキシバリン (Hydroxyvaline) 及びオキシロイシン (Hydroxy-leucine) 571
- G. オキシグルタミン酸 (β -Hydroxy-glutamic acid) 571
- H. α -アミノ- γ -ジピン酸 (α -Aminoadipic acid) 572
- I. α , ϵ -ジアミノ-ピメリン酸 (α , ϵ -Diaminopimelic acid) 573
- J. タブトキシニン (Tabtoxinine) (α , ϵ -ジアミノ- β -オキシピメリン酸) 574
3. 蛋白質以外から分離された天然アミノ酸及び二次的に生成しうるアミノ酸..... 575
- A. L-オルニチン (L-Ornithine)..... 575
- B. チトルリン (Citrulline)..... 576
- C. カナバニン (Canavanine) 577
- D. L-ジオキシフェニルアラニン (Dihydroxy-L-phenylalanine, Dopa)..... 579
- E. ジェンコール酸 (Djenkolic acid).... 579
- F. オクトピン (Octopine) 580
- G. チオールヒスチジン (Thiolhistidine) 581
- H. L-アリイン (L-Aliin= S -Allylcysteine-sulfoxide) 581
- I. ランチオニン (Lanthionine) 582
- J. α , β -ジアミノプロピオン酸 (α , β -Diaminopropionic acid) 583
- K. α , γ -ジアミノ酪酸 (α , γ -Diaminobutyric acid) 584
- L. *N*-メチル-バリン (*N*-Methylvaline) 584
- M. γ -メチレン-グルタミン (γ -Methylene-glutamine) 及び γ -メチレン-グルタミン酸 (γ -Methylene-glutamic acid) 585
- N. バントニン (Pantoinine) (α -アミノ- β , β -ジメチル- γ -オキシ酪酸) ... 586
- O. α -アミノ- β -(α -アミノ- α -カルボキシエチルメルカプト)酪酸 (α -Amino- β -(α -amino- α -carboxyethylmercapto)-*n*-butyric acid) 586
- P. *N*-メチル-ロイシン (*N*-Methyl-leucine) *N*-メチル-イソロイシン (*N*-Methylisoleucine) 587
- Q. *N*-メチル-ヒスチジン (*N*-Methyl-histidine) 588
- R. メチオニンスルフォイミン (Methionine sulfoimine)..... 589
- S. アロ-L-オキシプロリン (Allo-hydroxy-L-prolin) 589
- T. セレン含有アミノ酸..... 589
- U. D-アミノ酸 590
4. α -アミノ酸以外のアミノ酸 592
- A. β -アラニン (β -Alanine)..... 592
- B. γ -アミノ酪酸 (γ -Amino-*n*-butyric acid) 592
- C. β -アミノ-イソ酪酸 (β -Aminoiso-butyric acid) 593
- D. δ -アミノ-バレリアン酸 (δ -Amino-*n*-valeric acid) 594
- E. β , ϵ -ジアミノカプロン酸 (イソリジン) (β , ϵ -Diaminocaproic acid, Isolysine) 594
- F. タウリン (Taurine) 596
- G. アステルビン (Asterubine) 596
5. 存在の主張が不十分なその他のアミノ酸..... 597

第3章 ペプチド

[612~714]

§ 3.1 天然に存在するポリペプチド	江上不二夫・竹村彰祐	612
1. 抗生物質		613
A. Actinomycin, Actinomycin C		613
B. Alvein		614
C. Bacitracin (Alyfin)		614
D. Circulin		615
E. Colicines		616
F. Esperin		616
G. Fungistatin (Antibiotic XG)		617
H. Gramicidin		617
I. Gramicidin S		620
J. Licheniformin		622
K. Lyco-marasmin		622
L. Nisin		623
M. Polymyxin (Aerosporin)		623
N. Polypeptin		625
O. Streptothricin		625
P. Subtilin		626
Q. Tyrocidin		627
R. その他の抗生物質		628
2. 毒物		629
A. Amanitin (α -, β -Amanitin)		629
B. Phalloidin		631
C. Viscotoxin		632
D. その他の毒物		633
3. ホルモン		633
A. Oxytocine (Pitocin) 及び Vasopressin (Pitressin)		633
B. Hypertensin		634
C. Secretin		635
4. その他のポリペプチド		635
A. Carnosine		635
B. Anserine		636
C. Glutathione		636
D. Eisenin		637
§ 3.2 ペプチドの合成		643
1. 緒言	谷久也	643
2. ペプチドの一般合成法		647
A. Diketopiperazine の部分加水分解による Dipeptide の合成		647
B. Amino acid chloride 法		648
C. Acylamino acid の Chloride または Azide の応用		648
D. α -Halogenoacyl halide 法		649
E. Azidoacyl halide 法		652
F. Toluenesulfonyl 法		652
G. Carbobenzoxy 法		653
H. Phenylthiocarbonyl 法		658
I. Phthalyl 法		658
J. Chloroacetyl chloride 法		660
K. <i>o</i> -Nitrophenoxyacetyl 法		660
L. 有機酸との無水物の応用		661
M. Thio acid 法		663
N. 硫酸誘導体の無水物の応用		663
O. 燐化合物の応用		664
P. 燐酸誘導体の無水物の応用		664
Q. 亜燐酸誘導体の応用		665
R. Isocyanate carboxylic acid 法		666
S. <i>N</i> -Carboxyanhydride 法		667
T. Mercaptothiazolone 法		670
U. Azlactone 法 (Oxazolone 法)		671
V. Ketoacid と Amide との縮合		672

3. ペプチド合成法各論.....	673
A. グリシン, アラニン, バリン, ロイシン, イソロイシン.....	673
B. フェニルアラニン及びチロシン.....	674
C. トリプトファン.....	675
D. メチオニン.....	675
E. プロリン及びオキシプロリン.....	676
F. アスパラギン酸及びグルタミン酸.....	678
G. セリン.....	680
H. シスチン及びシステイン.....	680
I. リジン及びオルニチン.....	682
J. ヒスチジン.....	683
K. アルギニン.....	684
4. オリゴペプチドの合成例.....	685
A. L-Lysyl-L-glutamic acid の合成...	686
B. Glutathione の合成.....	687
C. L-Valyl- δ -carbobenzoxy-L- ornithyl-L-leucyl-D-phenylalanyl- L-proline の合成.....	692
5. ペプチドの定数表.....	695
6. ポリペプチドの合成.....	702
A. アミノ酸の重縮合.....	702
B. シケトピペラジンの重合.....	703
C. アミノ酸及びペプチドのエステル の重縮合.....	703
D. ペプチドアチドの重合.....	704
E. N カルボキシアミノ酸無水物の 重合.....	704
附 アミノ酸定数表.....	715

第1章 蛋白質緒論

生命の存在するところ必ず蛋白質が存在する。生細胞の原形質成分は主として蛋白質であり、その営む生命活動において最も重要な役割りを果しているものが蛋白質であることも明らかな事実である。

“蛋白”なる言葉は“卵白”と同じ意味の言葉であって、恐らくドイツ語の Eiweiss を訳したものであろう。実際卵白は水分以外はほとんど全部が蛋白質からなっているもので、卵白の示す種々の物理化学的性質はすべて蛋白質の特性であると考えてよい。

現在では蛋白質に対する国際的に共通な言葉としては“Protein”が用いられている。これは1839年にオランダの生理学者 Mulder によって提唱された言葉である。Protein はギリシア語の πρωτεινω 即ち第一人者というような意味を持った言葉で、Mulder は蛋白質が生物にとって最も重要な物質であるという考えからこの名称を与えたものと思われる。Engels はかつて“生命は蛋白質の存在様式である”と述べているが、これは生命と蛋白質との関係を最も端的に表わした言葉といえる。

このように蛋白質は生細胞内においては直接生命を担う物質として重要であるが、そのほか動物においては体構成物質または保護物質として存在するのみで、新陳代謝が極めて不活発の場合もある。例えば皮・毛・爪なども一種の蛋白質であって、骨も多量のコラーゲンと呼ばれる蛋白質を含んでいる。天然絹糸もほとんど純粋な蛋白質である。絹は元来蚕の冬眠中の保護物質であるから、人間の被服に適しているのも当然のことといえる。

蛋白質と人間生活との最も深い関連は、なんといっても蛋白質が我々の栄養物質として欠くべからざる成分であるという点にあらう。このことはすでに19世紀の前半において注目されたことであったので、栄養学者や生理学者によって蛋白質の研究が始められたことも理解される。

1839年 Mulder は、その頃丁度発表された Liebig の元素分析法を応用して、フィブリン、血清アルブミン、卵アルブミン、絹糸、カゼインなどの元素分析を行い、これらの蛋白質が起源を全く異にしているにもかかわらず、ほぼ同一の組成 $C_{40}H_{62}N_{10}O_{12}$ で表わしうることを発見した。彼はこの組成の物質が当時 Liebig と Wöhler によって発見された Benzoyl-基と同様に、すべての蛋白質のラジカルであると想像した。Mulder はこのラジカルが、磷酸または硫黄化合物と結合しているのが天然の蛋白質であると考えた。

蛋白質の元素組成に関しては、その後多くの分析が Vogel, Scherer, Bence-Jones, Schutzenberger らの人々によって行われ、その炭素、水素、窒素及び硫黄の分析値は次に示した範囲内にあることが知られてきた。

C 50~55% H 6.9~7.3% N 15~19% S 0.3~2.4%

しかし蛋白質は原料を異にするに従ってその物理的性質特に溶解度において著しい差異が見られるので分類する必要も生じ、Hoppe-Seyler によって簡単な分類が試みられた。その後分類の方式は種々の変遷を経たが、現在用いられているものは大体1908年米国生理学会で採用されたものである。

蛋白質を酸、アルカリまたは酵素によって分解したとき生ずる生成物の研究は、19世紀後半 Liebig 門下の Schutzenberger, Kühne, Hofmeister, Kossel, Neumeister らによって盛んに行われ19世紀末までにすでに13種のアミノ酸が発見された。このアミノ酸の発見によって Mulder のラジカル説が自然消滅したことはいうまでもない。20世紀の初頭に至って E. Fischer によってさらに3種のアミノ酸が追加せられた。

このような多種類のアミノ酸が蛋白質の中においてどのような状態に結合しているかということに関しては1902年、時を同じくして E. Fischer 及び F. Hofmeister によっていわゆるペプチド説が提出された。Hofmeister は蛋白質の分解に伴う物理化学的性質の変化、例えば凝固性、ビウレット反応の減少、アミノ基の増加などを説明しようとして $-CO-NH-$ 結合を考えたのであるが、E. Fischer はこのような分析的事実のみによらず、さらに一步を進め、自ら考案した方法によって多数の Polypeptide を合成し、その化学的性質並びに酵素による分解などの実験によってペプチド説に確固たる基礎を与えたのである。

ところがその後1920年頃に至って、酵素化学の方からこのペプチド説に対して多少の疑問を生じて来た。それは次のような事実によるものである。

- I. 蛋白質は Pepsin, Trypsin, Papain のような Proteinase によって分解されるが、合成 Polypeptide に働く Peptidase によっては分解されない。これに反して Aminopeptidase や Carboxypeptidase は合成 Polypeptide に作用するが、天然の蛋白質には作用しない。蛋白質が一度 Proteinase で分解された後には Peptidase の作用を受けるようになる。
- II. 天然の蛋白質を酸で分解すると、種々のジケトピペラチン誘導体が得られることがある。
- III. Proteinase による蛋白質の消化に際しても、分解に伴って $-NH_2$ と $-COOH$ は常に 1:1 の割合で増加する。

上のような事実を説明するには、蛋白質はジケトピペラチン誘導体であって、これが Proteinase によって開環して鎖状のペプチドになり、そこで Peptidase によってさらに分解されるものと考えれば都合よく説明される。当時はあたかも高分子化学の黎明期であって Herzog, Hess らによって、天然のセルロースは比較的 low molecular weight の Polysaccharide がいわゆる残余原子価 (residual valency) によって会合したものであるとの説の出たときであった。高分子に対するこのような考え方が蛋白質にまず拡張せられて、Abderhalden, Ssadikoff, 柴田博士らにより、蛋白質は比較的 low molecular weight のジケトピペラチン誘導体が残余原子価によって重合したものであるとする、いわゆるジケトピペラチン説が提唱された。しかしこの説のもつ最大の弱点は、ジケトピペラチン環は全く酵素的分解を受け得ないということであった。

その後 1930 年代に入って E. Fischer の高弟 Max Bergmann は独特の Polypeptide 合成法を考案し、従来その合成が極めて困難であった種々の L-系アミノ酸を含む Polypeptide を多数合成した。そしてそれらの中のあるものは Pepsin, Trypsin, Papain 等の Proteinase によっても容易に分解されることを発見した。

この M. Bergmann らの研究によって Fischer のペプチド説は再確認せられ、それ以来これに疑を抱くものは全く後を絶つに至った。このようにして蛋白質の化学構造——少なくともその主要部分は——Fischer と Bergmann の師弟二代にわたる研究によって確立されたものといえることができる。

上に述べたように Fischer, Bergmann によって代表される有機化学的研究によって、蛋白質の化学構造の骨格は決定されたのであるが、しかしまだ一つの主要な、しかも極めて困難な問題が“化学構造”の範囲内にも残されている。

それは蛋白質を形成する長鎖状 Polypeptide の中において各種のアミノ酸が、どのような順序で結合しているかということである。十数種類、数百個のアミノ酸が長鎖状に結合している巨大な Polypeptide について、その順序を一つ一つ決定してゆくというような仕事がいかに煩雑面倒な、また技術的に困難な仕事であるかは想像に難くない。しかし、蛋白質の生物学的な諸種の特性、例えば酵素蛋白質の作用をその構造に基いて理解し、かつその作用機能を解明するためにも、また免疫血清反応の本質を理解するためにも、また水溶液における蛋白質の諸性質を説明するためにも、蛋白質中のアミノ酸の結合順序を知ることとはどうしても必要である。この目的に向かっての研究は最近漸く緒についたところであって、英国の F. Sanger によって行われたインスリンの化学構造に関する研究はその代表的なものである。その他同じく Cambridge 学派の Bailey や仏の Fromageot らの研究もこの方向に向かっている。

しかしこのような精緻な分析的研究が可能になったのはアミノ酸および Polypeptide の Chromatography による分離法の進歩によるところが極めて大である。特に 1952 年度のノーベル化学賞を受けた英国の Syngé, Martin らによる Partition Chromatography, または Paperchromatography の発展とその急速な普及は蛋白質化学のみならず、一般的な生化学の進歩に寄与するところは測り知り難いものであろう。

上に述べたように研究技術の進歩または新しい実験方法の発見が、それまでの研究の行詰りを打開して画期的進歩をもたらした例は数多くあるが、そのような例は特に物理化学的の方面に多いと思われる。例えば近年 X 線回折、電子線回折、赤外線スペクトル、ラマンスペクトル、透電的性質の測定などが、物質の内部構造を知る上に極めて有効な手段として役立って来たが、蛋白質構造の研究にもこれらの方法が盛んに応用せられている。

天然の高分子物質の研究に X 線回折を用いることはわが西川博士ら(1913 年)によって創始せられたが、その後 Astbury, K. H. Meyer, Mark によって X 線回折像と分子構造および物理的性質との間に興味深い説明が与えられた。さらに最近は水島、島内によって赤外線吸収、ラマンスペクトルの測定並びに、低分子ペプチドよう物質を蛋白質模型として用いた実験などによって一層合理