

氏名	とどろき 轟	やす 泰	し 司
学位(専攻分野)	博士(農学)		
学位記番号	農博第 887 号		
学位授与の日付	平成 8 年 3 月 23 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研究科・専攻	農学研究科食品工学専攻		
学位論文題目	STUDIES ON HIGHLY POTENT ANALOGUES OF ABSCISIC ACID (アブシジン酸の高活性アナログの研究)		
論文調査委員	(主査) 教授 大東 肇	教授 安本教傳	教授 岩村 俣

論文内容の要旨

植物ホルモン・アブシジン酸 (ABA) は成長の抑制や休眠の誘導作用だけでなく、乾燥や低温、傷害といった様々な環境ストレスに対する適応反応も誘導することができる。この作用を利用することができれば、農作物を冷害や干ばつから守ることも不可能ではない。しかし、植物に投与した ABA は急速に代謝不活性化され、その効果が現れにくいために実用化には成功していない。本研究では、代謝不活性化に抵抗する作用持続性のアナログや受容体と高い親和性をもつ高活性アナログを開発できれば実用化への道も開けるという観点から、代謝抵抗型アナログの開発並びに活性発現を支配していると考えられる ABA の水酸基とコンホメーションについての解析を行った。

植物体内における ABA の主要代謝経路は、8' 位の水酸化と、それに続くファゼイン酸への環化である。8'-ヒドロキシ ABA は不安定で単離出来ないために活性は不明であるが、ファゼイン酸は明らかに活性が低い。したがって、ファゼイン酸に至るまでの水酸化や環化に抵抗するようなアナログは、活性を持続する可能性が高い。そこで、水酸化に抵抗するアナログとして、炭素との結合が水素よりも強固で切断されにくいフッ素を 8' 位に導入した 8', 8'-ジフルオロ及び 8', 8', 8'-トリフルオロ ABA をデザイン・合成した。環化に抵抗するアナログとしては、8' 位の水酸基をメチルエーテル化して求核性を失わせた 8'-メトキシ ABA と、3' 位にフッ素を導入することによって 2' 位炭素の π 電子密度を増大させ、求電子性を減少させた 3'-フルオロ ABA をデザイン・合成した。(+) - 8', 8'-ジフルオロ ABA, (+) - 8', 8', 8'-トリフルオロ ABA 及び (+) - 8'-メトキシ ABA は、イネ伸長阻害試験で (+) - ABA よりもそれぞれ 6 倍、30 倍及び 4 倍強い活性と高い持続性を示した。したがって、これらはデザイン通り、代謝に抵抗する高活性持続型のアナログとして作用していると考えられる。一方、(+)-3'-フルオロ ABA の活性は (+) - ABA と同程度であったが、インゲン芽生えにおける代謝を調べたところ、ABA では不安定なために単離できない 8' 位水酸化体を単離することができた。ただし、これは完全に安定ではなく、室温で徐々に閉環体に変換され、それとの平衡混合物になった。これにより、ABA の 2' 位の電子密度を変化さ

せれば8'位水酸化体の安定性をコントロールできることが証明された。

ABAの1'位水酸基及び8'-ヒドロキシ ABAの8'位水酸基が活性発現に果たす役割を、1'-デオキシ-1'-フルオロ ABAと8'-フルオロ ABAをプローブとして調べた。(+)1'-デオキシ-1'-フルオロ ABAの活性は(+)ABAの1/10-1/20であり、(+)1'-デオキシ ABAと同程度であった。この結果から、1'位フッ素は水酸基の擬似体とはなりえないことが示唆された。1'位水酸基はプロトン供与基として比較的弱い水素結合で受容体と相互作用している可能性が高い。(+)8'-フルオロ ABAは何れの試験においても(+)ABAとほぼ同程度の活性であることから、8'位水酸基は活性発現とほとんど無関係である可能性が示唆された。8'-ヒドロキシ ABAはABAと同等の活性を保っており、ファゼイン酸に環化してはじめて活性を失うと考えられる。

ABAの六員環にシクロプロパンを導入することによって最安定コンホメーションと置換基の立体配置を制御したアナログをデザイン・合成し、その活性からABAの活性コンホメーションを検討した。その結果、6'位のβ側にアキシアル置換基を有するアナログは全く活性を示さず、2'位β側にアキシアル置換基を有するアナログの活性も非常に低かった。一方、6'位のβ側にアキシアル置換基を有しないアナログはABAに匹敵する活性を示した。したがって、ABAの活性コンホメーションは、6'位のβ側にアキシアルメチル基を持つ側鎖擬エカトリアル半イス型コンホメーションではなく、6'位のβ側にアキシアルメチル基を持たない側鎖擬アキシアル半イス型コンホメーションに近いと考えられる。

以上、本研究によって初めて、作用持続型の高活性 ABA アナログを開発することができた。また、活性発現を支配している ABA の水酸基の役割とコンホメーションの解析を行い、ABA の代謝不活性化の本質を明らかにするとともに、高活性アナログのデザインに必要な重要な知見を得た。

論文審査の結果の要旨

アブジジン酸 (ABA) は様々な環境ストレスから植物を守るホルモンであり、その特徴を生かした農業への利用が期待されるが、急速な代謝不活性化による持続性の欠如という欠点のために実用化には至っていない。したがって、より持続性のある、あるいはより活性の高いアナログの開発は ABA を実用化するための手段の一つになる。本論文において著者は、従来の ABA アナログ合成の盲点であった代謝部位の改変に着目し、代謝不活性化に抵抗する活性持続型アナログの開発に初めて成功するとともに、高活性アナログのデザインに必要な重要な知見を得た。

本研究の評価すべき点は次の通りである。

(1) ABA の代謝部位を切断されにくい C-F 結合で置換した 8' 位水酸化抵抗型アナログの 8', 8', 8'-トリフルオロ体と 8', 8'-ジフルオロ体、および 8' 位酸素の求核性と 2' 位炭素の求電子性を制御したファゼイン酸への環化抵抗型アナログの 8'-メトキシ体と 3'-フルオロ体をデザイン・合成し、前三者が ABA よりも 4-30 倍高い活性を長期間保持することを示した。これにより、ABA の高活性持続型アナログの開発に初めて成功した。現在のところ、8', 8', 8'-トリフルオロ体は最強の ABA アナログである。3'-フルオロ体の活性は ABA と同程度であったが、代謝実験の結果、ABA では単離できない 8' 位水酸化体の単離に成功し、これが室温では閉環体との平衡混合物に変換されることを示した。これにより、2'

位の電子密度を変化させれば8'位水酸化体の安定性をコントロールできることを初めて明らかにした。

(2) 水酸基とフッ素の水素結合能の違いに着目し、ABAの1'位および8'位にフッ素を導入したアナログをプローブとしてABAの水酸基の活性発現に対する役割を調べ、1'位水酸基は水素結合の供与体として受容体と相互作用している可能性が高いこと、およびABAの代謝不活性化の本質は8'位の水酸化ではなく、ファゼイン酸への環化である可能性が高いことを示した。

(3) シクロプロパンの立体的特徴を利用してABAの六員環のコンホメーションと置換基の立体配置を制御したシクロプロパンアナログをプローブとし、ABAの活性コンホメーションは側鎖擬エカトリアル半イス型ではなく、側鎖擬アキシアル半イス型に近いことを初めて明らかにした。

以上のように、本論文は有機化学的な論理に基づいた構造改変を行うことより、高活性ABAアナログの開発が可能であることを示したものであり、植物ホルモンの化学に大きく貢献しただけでなく、ABAの実用化への突破口を開いたものである。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成8年2月20日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。