

氏名	いり え かず ひろ 入 江 一 浩
学位の種類	農 学 博 士
学位記番号	論 農 博 第 1435 号
学位授与の日付	昭 和 63 年 11 月 24 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	STRUCTURE-ACTIVITY STUDIES OF INDOLE ALKALOID TUMOR PROMOTERS (インドールアルカロイド発癌プロモーターの構造活性相関)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小清水弘一 教 授 廣海啓太郎 教 授 藤田稔夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

発癌二段階説によれば、プロモーションの過程はイニシエーションによって生じた潜在的腫瘍細胞を癌細胞へと脱分化させる促進過程と理解されている。最近、癌化がプロモーターに大きく依存している例が見出されてきたこと、また、強力なプロモーターとして知られている 12-O-テトラデカノイフォルボル-13-アセテート (TPA) がレセプターを介して作用していることが明らかとなったことなどにより、プロモーション研究の重要性が指摘されている。

本論文は、インドールアルカロイド発癌プロモーターであるテレオシジン類の母核化合物 (一)-インドラクトム V より新規誘導体各種を合成し、構造と活性との関係を詳細に解析することにより、テレオシジン類の活性発現に必要な構造条件を明確にするとともに、それらの知見に基づきレセプター解析のための新しいプローブの開発を行なった結果をとりまとめたものである。

まず、プロモーターの短期検索法の一つである EB ウイルスの活性化を指標として土壤微生物約 5000 株をスクリーニングし、一放線菌 *Streptoverticillium blastmyceticum* NA 34-17 株に顕著な活性を認め、本菌が (一)-インドラクトム V を大量に産生することを見出した。

(一)-インドラクトム V はプロモーション活性を示すことから、活性発現のための最小基本単位と考え、本化合物の広範な構造修飾を行なった。プロモーション活性は EB ウイルスの活性化能及び TPA レセプターへの結合能によって評価した。約 50 種に及ぶ誘導体について構造と活性との相関性を解析した結果、テレオシジン類の 14 位水酸基が活性発現に重要な役割を果たしていること、インドール環の 2, 5 位への置換基導入は活性を著しく低下させるのに対して、7 位への導入は活性を増大させることなどが明らかになった。また、7 位置換体 16 種の TPA レセプターへの結合能を重回帰分析により解析し、活性の変化は置換基の疎水性パラメーター  $\pi$  の変化によって支配されていることを示した。

さらに、上記構造活性相関の結果に基づき、(一)-インドラクトム V の 7 位への置換基導入法を確立し、各種蛍光標識及び光親和性プロモーターを合成した。蛍光標識プローブを各種培養細胞に取り込ませた結果、活性を有するプローブはいずれも細胞質全体に強い蛍光が認められ、プロモーターの作用部位として

細胞膜のみならず細胞内をも考慮する必要があるとの知見を得た。

### 論文審査の結果の要旨

テレオシジン類は、ジテルペンエステル類、ポリアセテート類などの強力な発癌プロモーターと比較して、分子量が小さく、かつ化学的に安定であることより、広範な誘導体合成が可能であり、プロモーターの作用機構を研究する上で有利な化合物群である。著者は、テレオシジン類の母核化合物(−)-インドラクタム V に注目し、プロモーション活性発現に必要な構造条件を明確にするとともに、レセプター解析のための新しいプローブの開発を目的として研究を行なった。成果として評価すべき主な点は次のようである。

1. テレオシジン類の母核化合物(−)-インドラクタム V を多量に産生する放線菌を土壌微生物のスクリーニングにより見出した。本化合物の天然存在を認めたのは本研究が最初である。

2. (−)-インドラクタム V を出発原料として合成した新規誘導体約50種の活性を比較検討することにより、テレオシジン類の活性発現に必要な構造条件を明確にした。14位水酸基と7位疎水性領域の存在がプロモーション活性発現に重要であることを明示した本結果は、プロモーターの活性発現に必要な構造条件の解明に大きく寄与するばかりでなく、レセプター解析のための新しいプローブ合成の指針を与えた。

3. (−)-インドラクタム V の7位へのアミノエチル基の導入法を確立し、活性を有する蛍光標識並びに光親和性インドラクタム V を各種合成した。テレオシジンタイプのこのようなプローブ合成は初めての例であり、今後これらのプローブの利用により、作用機構に関して新しい情報が得られるものと期待される。

4. 蛍光標識プローブの各種培養細胞への取り込み実験を行ない、活性を有するプローブがいずれも細胞質全体に強い蛍光を示すことを認めた。これまで、プロモーターは細胞膜上のレセプターを介して作用するものと理解されてきたが、本知見はプロモーターの作用部位として細胞膜のみならず細胞内をも考慮する必要性を示唆するものである。

以上のように論文は、プロモーターの作用機構を新しいリガンドであるテレオシジン類の誘導体を用いて解析し、プロモーターの構造活性相関及び作用機構に新知見を加えたものであり、発癌の化学並びに生物有機化学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。

なお、昭和63年9月27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、農学博士の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。