

氏名	塩原義則 しお ばら よし のり
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第 185 号
学位授与の日付	昭和 55 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研究科・専攻	薬学研究科製薬化学専攻
学位論文題目	キササゲのプレニルナフトキノン類縁体の生合成研究
論文調査委員	(主査) 教授 井上博之 教授 藤田栄一 教授 犬伏康夫

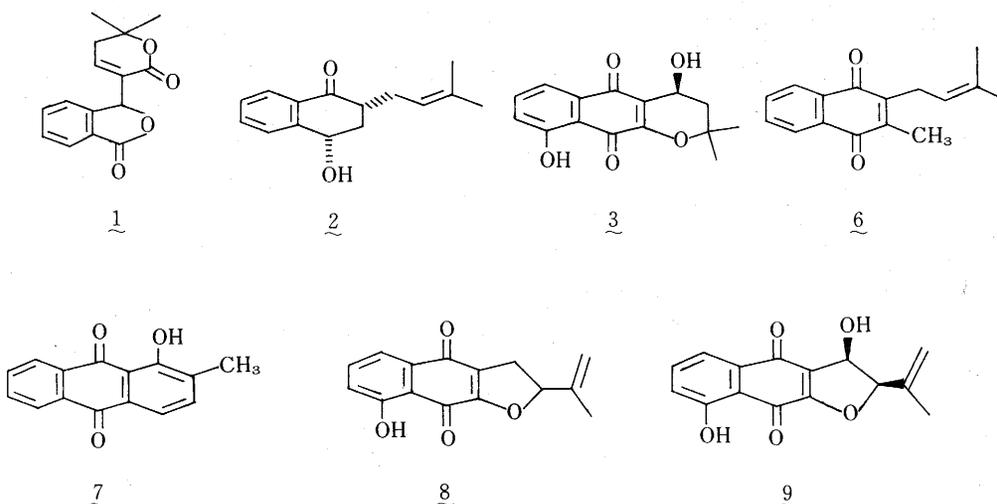
論文内容の要旨

高等植物のナフトキノン類の生合成経路の一つにシキミ酸, *o*-succinylbenzoic acid (OSB) を経由するものがある。この経路で生合成されるプレニルナフトキノン類は vitamin K 類によって代表されるが、そのプレニル化前後の詳細な機構は不明のまま残されていた。一方、ノウゼンカズラ科植物キササゲ (*Catalpa ovata* G. Doh) の材からは 2 種のナフトキノン類縁体 catalpalactone (1), catalponol (2) その他 6 種の α -lapachone 類が単離され、これらが OSB を経て生合成され、またプレニル化は OSB の閉環により生ずる第二の環の芳香化以前に起こることが証明されていた。そこで著者は上記プレニルナフトキノン類縁体の生合成、特に OSB の閉環よりプレニル化に至る過程につき検討を加え以下に述べる結果を得た。

上記の事実に基づくと、OSB 直後の中間体として 2-carboxy-4-oxo-1-tetralone (COT) と 2-carboxy-4-hydroxy-1-tetralone (CHT) の 2 種が想定されるが、著者はこれらのうち CHT およびその methyl ester の ^3H 標識体を合成し、キササゲの材に投与し、CHT が 1, 2 および 4,9-dihydroxy- α -lapachone (3) に各々取込まれること、また 2 の生成に当たっては 4 位が S-配置の CHT が OSB と 2 との間に介在することを証明した。

COT は極めて不安定で合成困難であるが、COT, CHT に続く中間体としては 2-prenyl-COT (4), 2-prenyl-CHT (5) が想定される。そこで [1-carboxy- ^{14}C]-OSB を投与後、同位体希釈分析により、これら想定中間体の存在を証明しようと試みた。この目的のためには各物質を迅速確実に捕捉する必要があり、従来のように実験に材を用いるのは不適当なので、実験材料としてキササゲの培養組織に着目した。そこでまず幼芽から誘導し継代培養した培養組織の成分を GC-MS で検索し、catalpalactone (1), 4 種の α -lapachone 類, 4 種の dehydro-iso- α -lapachone 類, menaquinone-1 (6), 1-hydroxy-2-methylanthraquinone (7) などの存在を認め、さらにこれらのうち新物質 8-hydroxy-(8) および 3,8-dihydroxy-dehydro-iso- α -lapachone (9) を単離し、前者の相対構造と後者の絶対構造を推定した。

一方同位体希釈分析に必要な 2-prenyl-COT (4), 2-prenyl-CHT (5) および 2-epiprenyl-CHT (10) の各

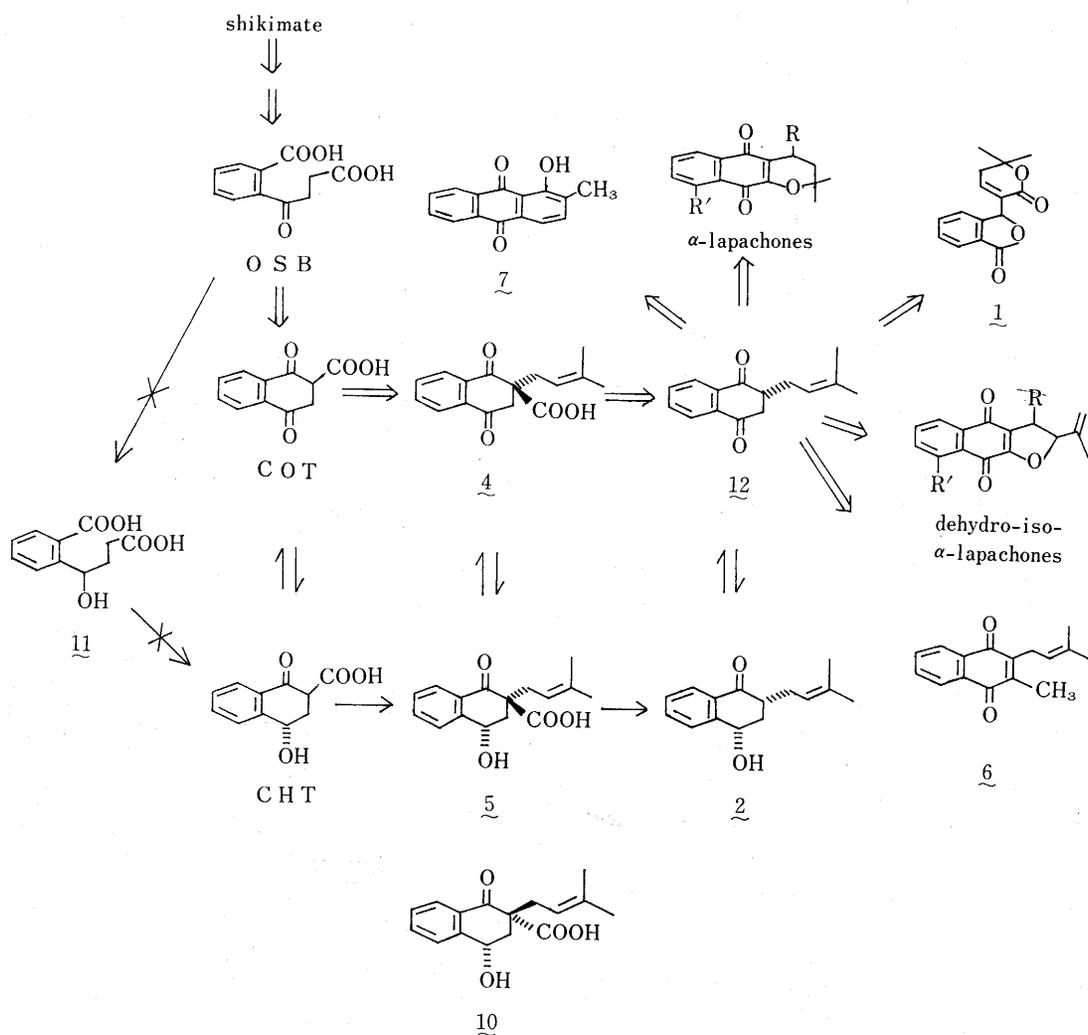


methyl ester を CHT methyl ester より合成した。ついで $[1\text{-carboxy-}^{14}\text{C}]\text{-OSB}$ を培養組織に投与後 4, 5, 10につき methyl ester の形で同位体希釈分析を行ない 4, 5 を検出した。また不安定な COT もその脱カルボキシ体として検出した。さらにナフトキノ類縁体に標識が取込まれることも同じ方法で確認した。その結果、培養組織の生産するプレニルナフトキノ類も材の場合と同様 OSB を経て生合成されること、また COT, CHT, 2-prenyl-COT (4), 2-prenyl-CHT (5)がそれらの生合成中間体となること、さらに $\text{OSB} \rightarrow \text{COT} \rightarrow 2\text{-prenyl-COT} \rightarrow \text{catalponone} \rightarrow \text{quinonoids}$ というルートがこれらの主要な生合成経路であることを証明した。なお、OSB より COT へのルートとしては $\text{OSB} \rightarrow \text{OSB}$ の還元体(11) $\rightarrow \text{CHT} \rightarrow \text{COT}$ という生合成経路の存在も考えられるが、 $[1\text{-carboxy-}^{14}\text{C}, 1^{\text{H}}\text{-}^3\text{H}]\text{-11}$ を培養組織および材に投与後単離した catalponol (2) においては ^3H が完全に消失していることからこの可能性は否定され OSB から CHT を経て COT に達する経路は存在しないことが確実になった。

以上でプレニル化前後の生合成経路はほぼ明らかになったので、次にプレニル化および脱炭酸の立体化学的過程を検討した。このためにまず 2-prenyl-COT methyl ester の両対掌体を合成した。次に $[1\text{-carboxy-}^{14}\text{C}]\text{-OSB}$ を培養組織に投与後、両対掌体を用い、上記と同様にして同位体希釈分析を行なった。その結果 COT は立体特異的にプレニル化を受け 2S-prenyl-COT となり、次に脱炭酸反応も立体を保持して進行し 2R-catalponone (12)が生じ、これがナフトキノ類生合成の重要中間体となることが明らかとなった。

最後に、catalponol (2)から誘導した $[1\text{-}^{14}\text{C}]\text{-2R-catalponone}$ および $[8\text{-}^3\text{H}]\text{-2S-catalponone}$ を材に同時投与し、それらのキノ系成分への取込みを検討した結果、材においても 2R-catalponone の方が諸プレニルナフトキノ類縁体の生合成の中間体としての役割を果していることを確認した。従って原植物においても培養組織においてもこれらナフトキノ類は共通の経路により生合成されるものと考えられる。

以上を総合し、キササゲのプレニルナフトキノ類縁体に対して次の生合成経路を推定するに至った。なお、menaquinone-1 (6)がこの経路で生合成されることは、高等植物に広く存在する phyloquinone (vitamin K_1) を始め諸種の vitamin K 類も同様な経路で生合成されることを示唆するものである。



論文審査の結果の要旨

高等植物のナフトキノンのうちシキミ酸, OSB に由来し, さらにプレニル化を受けて生成するものは数も多く, またその中には phylloquinone (vitamin k) のように重要な物質もふくまれている。これら一連の物質の生合成経路はかなり明らかにされて来たが OSB の閉環よりプレニル化前後の過程などにはまだ不明な点が多い。著者はキササゲのナフトキノンの類縁体につきこれら過程について検討を加え, 以下にのべるような知見を得た。

OSB の閉環体としては COT と CHT の存在が予想されるが, 材についての CHT などの投与実験によりこのうち CHT が catalpalactone, catalponol, 4,9-dihydroxy- α -lapachone などに取りこまれること, さらに catalponol の生成にあたっては 4 位の S 配置の CHT が中間体となることを明らかにした。次の生合成段階の証明にはキササゲの培養組織を用いた。即ち, まずキササゲの幼芽から培養組織を誘導

しその成分として多数のナフトキノン類縁体を GC, GC-MS で検出し, そのうち数種のもは実際に単離することに成功した。この培養組織について (1-carboxy- ^{14}C)-OSB の投与を行い, 希釈分析法により 2-prenyl-COT や 2-prenyl-CHT が中間体として存在することを証明し, また種々のナフトキノン類縁体に標識が取りこまれることも確認した。その結果 OSB→COT→2-prenyl-COT→catalponone→ナフトキノンという経路がキノン類生合成の主要経路でありその他に CHT→2-prenyl-CHT→catalponol という副経路が存在することを明らかにした。また材および培養組織への OSB 還元体の投与実験により OSB から CHT を経て COT が生成する経路は存在しないことを証明した。次にプレニル化および脱炭酸の立体化学を検討し COT は 2S-prenyl-COT となりその脱炭酸により 2R-catalponone が生じ, このものがナフトキノン生合成の重要な中間体となることを示した。2R-catalponone が中間体となることについては ^{14}C 標識 2R-catalponone と ^3H 標識 2S-catalponone の材への同時投与の結果からも証明することが出来た。

以上の成果は高等植物に存在するプレニルナフトキノン類全般の生合成経路についても示唆するところが多く植物化学上に興味ある知見を加えたものと言いうる。

よって, 本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。